

Aus dem Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

**Differenzierung obstruktiver Atemwegserkrankungen mittels  
Kapnovolumetrie  
unter den Bedingungen der klinischen Praxis**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Klaus Erich Klütsch

aus Schönbach

2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. rer. nat. Rudolf A. Jörres
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. Nikolaus Kneidinger Prof. Dr. med. Rainald Fischer
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 24. Oktober 2019

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1.	Überblick	6
1.2.	Historischer Überblick zur Kapnovolumetrie	7
1.3.	Beschreibung des Kapnogramms	8
1.3.1.	Totraumbestimmung	10
1.3.1.1.	Totraumbestimmung nach Bohr	11
1.3.1.2.	Totraumbestimmung nach Fowler	12
1.3.1.3.	Threshold-Methode (Schwellenwert-Methode)	12
1.3.2.	Modelle zur Erklärung der Gestalt des Kapnogramms	13
1.3.2.1.	Modell der parallelen Inhomogenität	13
1.3.2.2.	Modell der seriellen Inhomogenität	14
1.3.2.3.	Kontinuierliche CO <sub>2</sub> -Abgabe in das Alveolarlumen	15
1.3.2.4.	Asynchrone Ankunft der Konzentrationsfronten	15
1.3.3.	Anwendung der Kapnographie	15
<b>2.</b>	<b>Fragestellung der Untersuchung</b>	<b>17</b>
<b>3.</b>	<b>Probanden und Methoden</b>	<b>18</b>
3.1.	Auswahl der Probanden und Validierung der Diagnosen	18
3.1.1.	Studiendesign	18
3.1.2.	Studienzentren	18
3.1.3.	Erfasste Daten	18
3.1.4.	Ein- Ausschlusskriterien	19
3.1.5.	Diagnosekriterien	19
3.1.5.1.	COPD und Lungenemphysem	19
3.1.5.2.	Asthma bronchiale	20
3.1.5.3.	Lungengesunde Kontrollprobanden	21
3.1.6.	Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen	21
3.2.	Lungenfunktionsmessung	21
3.2.1.	Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie und Diffusionsmessung	21
3.2.2.	Kapnovolumetrie	24
3.3.	Datenanalyse	27

<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>28</b>
4.1.	Beschreibung der Probandengruppen	28
4.1.1.	Einfluss von Atemmuster und Körpergröße auf kapnometrische Parameter	29
4.1.1.1.	Abhängigkeit der Totraumvolumina auf Atemzugvolumen und Körpergröße	31
4.1.1.2.	Abhängigkeit der Steigungsparameter auf Atemzugvolumen und Körpergröße	33
4.2.	Vergleich der Probandengruppen	36
4.3.	Identifikation von Vorhersageparametern mittels Diskriminanzanalyse	38
4.3.1.	Vergleich aller Probandengruppen	38
4.3.1.1.	Unterscheidung zwischen Asthma bronchiale, COPD und Kontrollgruppe mittels Kapnovolumetrie	38
4.3.2.	Obstruktive Atemwegserkrankungen gegen Kontrollgruppe	40
4.3.3.	COPD gegen Kontrollgruppe	41
4.3.4.	COPD verschiedener Stadien	42
4.3.5.	COPD -Phänotypen	47
4.3.6.	Asthma bronchiale - Identifikation mittels Kapnovolumetrie	53
4.3.6.1.	Asthma bronchiale gegen Kontrollgruppe	55
4.3.6.2.	Asthma bronchiale gegen COPD	58
4.3.7.	Obstruktive Atemwegserkrankungen und Tabakrauchen	60
4.3.7.1.	Kontrollkollektiv und Tabakrauchen	60
4.3.7.2.	Asthma bronchiale und Tabakrauchen	60
4.3.7.3.	COPD sowie COPD gegen asymptotische Raucher	60
4.4.	Korrelation von Parametern der Spirometrie und der Ganzkörperplethysmographie zur Kapnovolumetrie	62
4.4.1.	Analyse der Lungengesunden	63
4.4.2.	Obstruktive Atemwegserkrankungen, gesamt	63
4.4.3.	COPD - Lungenfunktion und Kapnovolumetrie	63
4.4.4.	Gesamtkollektiv – Lungenfunktion und Kapnovolumetrie	65
4.5.	Validierung der Ergebnisse	68

<b>5.</b>	<b>Diskussion und Ausblick</b>	71
5.1.	Hintergrund und Hauptergebnis	71
5.2.	Interpretation der Daten und Bezug zur Literatur	74
5.3.	Klinische Anwendungsmöglichkeiten	79
5.3.1.	Diagnostisches Potential der Kapnovolumetrie	79
5.3.2.	Grenzen der Methode	81
5.4.	Beantwortung der Studienfragen und Schlussfolgerung	83
5.5.	Ausblick auf weitere Untersuchungen	84
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	86
<b>7.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	90
<b>8.</b>	<b>Anhang</b>	96
8.1.	Verzeichnis der Abkürzungen	96
8.2.	Verzeichnis der Abbildungen	98
8.3.	Verzeichnis der Tabellen	100
8.4.	Eidesstattliche Erklärung	101
8.5.	Danksagung	102



# **1. Einleitung**

## **1.1. Überblick**

In der klinischen Praxis stellen Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen einen Großteil des Klientels dar. Zu den wichtigsten Krankheitsbildern gehören dabei die Chronisch Obstruktive Atemwegserkrankung (COPD) und das Asthma bronchiale (Weißbuch Lunge, 2014). Auch wenn bei der Diagnosestellung die Anamnese und typische Krankheitszeichen eine zentrale Rolle spielen, sind Lungenfunktionsmessungen sowohl zur Diagnostik als auch zur Therapiekontrolle unerlässlich. Funktionsmessungen stellen bei obstruktiven Atemwegserkrankungen seit Jahrzehnten verbreitete und standardisierte apparative Untersuchungsmethoden dar. Insbesondere die Spirometrie ist in der Medizin eine international gebräuchliche Methode zur objektivierbaren Beschreibung der Atemfunktion. Neben der klassischen Spirometrie kommt in Deutschland vor allem in spezialisierten Kliniken und Praxen auch die Ganzkörperplethysmographie als etabliertes Verfahren zur Beurteilung obstruktiver Atemwegsstörungen zum Einsatz. Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie stellen methodologisch sehr gut charakterisierte und standardisierte Verfahren dar.

Um zuverlässige und reproduzierbare Messergebnisse zu generieren, bedarf es einerseits eines geschulten und erfahrenen Untersuchers und andererseits einer gewissen Kooperationsfähigkeit des Patienten. Insbesondere die Ergebnisse der Spirometrie sind stark mitarbeitsabhängig, was die Interpretation der Messwerte nicht selten erschwert. Daher können Kleinkinder und Menschen mit unzureichenden Kooperationsfähigkeiten spirometrisch nicht zuverlässig untersucht werden. Auch die Ganzkörperplethysmographie stellt gewisse Anforderungen an den Patienten, jedenfalls dann, wenn die Lungenvolumina und der Atemwegswiderstand korrekt bestimmt werden sollen. Darüber hinaus steht der Ganzkörperplethysmograph außerhalb der Pneumologie praktisch nicht zur Verfügung.

Die Möglichkeit, mitarbeitsunabhängig und nur während Ruheatmung zuverlässige Aussagen zur Atemfunktion machen zu können, wäre deshalb eine Bereicherung in den Möglichkeiten der Lungenfunktionsdiagnostik und würde ihre Breitenanwendung wesentlich verbessern. Eine der Methoden zur mitarbeitsunabhängigen Atemanalyse stellt die Kapnographie, d.h. die Messung von Kohlendioxid ( $\text{CO}_2$ ) über den Verlauf der Ausatmung dar. Entsprechend sind eine Reihe wissenschaftlicher Untersuchungen zur diagnostischen Wertigkeit dieser Methode erschienen. Dennoch spielt die Methode in der heutigen klinischen Lungenfunktionsdiagnostik keine Rolle, da die Messung einen

schnellen CO<sub>2</sub>-Analysator erfordert und bislang auch die Meinung vorherrschte, durch die Verbesserung konventioneller Lungenfunktionsmessverfahren die Probleme in der apparativen Diagnostik lösen zu können. Die Situation hat sich zum einen durch die Verfügbarkeit neuer Analyseverfahren von CO<sub>2</sub> geändert. Zum anderen besteht aber auch Konsens, dass der Verbesserung der Qualität mitarbeitsabhängiger Messungen in der breiten Praxis Grenzen gesetzt sind.

Bei der Kapnographie wird die CO<sub>2</sub>-Konzentration gegen die Zeit der Ausatmung während Ruheatmung aufgetragen, bei der Kapnovolumetrie wird der CO<sub>2</sub>-Gehalt in der Ausatemluft im Verhältnis zum ausgeatmeten Atemzugvolumen aufgezeichnet. Diese Form der Darstellung basiert auf der Annahme, dass die CO<sub>2</sub>-Konzentration im Wesentlichen vom Volumen der Lunge abhängt, solange die Bedingungen der Ruheatmung einigermaßen eingehalten sind. In der Umgebungsluft und damit auch beim Einatmen ist der Gehalt an CO<sub>2</sub> in der Atemluft annähernd null (0,038 Vol%). Während der Ausatmung steigt der Gehalt an CO<sub>2</sub> auf etwa 4-5 Vol%, wobei der höchste Wert in der Regel am Ende der Ausatemphase erreicht wird. Die gegen das ausgeatmete Volumen entstehende Messkurve des CO<sub>2</sub>-Gehaltes spiegelt die Ventilation zunehmend tieferer Bereiche der Lunge wider (Fletcher, 1980; Fletcher et al., 1981).

## **1.2. Historischer Überblick zur Kapnovolumetrie**

Die erste Publikation zum Verlauf der CO<sub>2</sub>-Konzentration in der Atemluft wurde bereits 1894 von Loewy (1894) verfasst. Nachdem zunächst nur fraktionierte Luftproben analysiert werden konnten, waren durch verbesserte Analysetechniken im Laufe der Zeit auch CO<sub>2</sub>-Messungen über einen gesamten Atemzug möglich. Seither unterscheidet man die Kapnometrie als Aufzeichnung des CO<sub>2</sub>-Gehaltes über die Zeitachse von der Kapnovolumetrie, bei welcher gleichzeitig zur Messung der CO<sub>2</sub>-Konzentration auch das Atemzugvolumen registriert wird. Die erste wissenschaftliche Beschreibung der Kapnovolumetrie erfolgte durch Aitken und Clark-Kennedy im Jahr 1928 (Aitken & Clark-Kennedy, 1928).



### 1.3. Beschreibung des Kapnogramms

Das Prinzip der Kapnovolumetrie beruht auf der Analyse des  $\text{CO}_2$ -Anteils in der Ausatemluft in Bezug auf die Atemströmung während der Ruheventilation. Ausgehend von der Annahme, dass beim gesunden Menschen die Ventilation der Lungenanteile ein typisches Muster zeigt, kann man mehrere Phasen der  $\text{CO}_2$ -Verteilung in der Ausatemphase unterscheiden (Fletcher, 1980; Fletcher et al., 1981). Während Ruheatmung sind in der Regel nur die ersten drei Phasen zu erkennen, während bei tiefer Ausatmung auch die vierte Phase apparent wird. Die vier Phasen werden im Folgenden beschrieben.

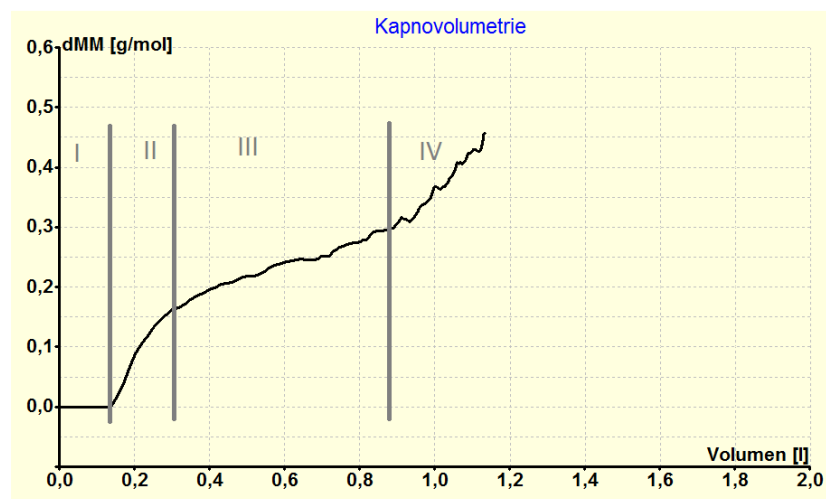


Abb. 1: Typisches Kapnogramm (nach Ponto)

#### I. Die Totraumphase

Die initial horizontal verlaufende Messkurve repräsentiert den Anteil an zuletzt eingeatmeter Luft, welche unverändert ausgeatmet wird und idealerweise dem anatomischen Totraum entspricht, welcher nicht am Gasaustausch beteiligt ist.

Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die berechneten funktionellen Totraumvolumina (Bohr, Fowler, s.u.) größer sind als das Ausatemvolumen, über welches die  $\text{CO}_2$ -Konzentration nahe null ist.

#### II. Die alveoläre Mischphase

Der steile Anstieg der  $\text{CO}_2$ -Kurve repräsentiert ein Gasgemisch aus den anatomisch tiefer gelegenen pulmonalen Strukturen mit Alveolaranteilen, welche mit der Luft des anatomischen Totraums vermengt werden. Aus diesem Grunde enthält die Phase II

auch Teile des anatomischen Totraums, so dass es notwendig wird, diese Anteile abzuschätzen. Zur Verdeutlichung dienen die Modelle der parallelen und der seriellen Inhomogenität sowie die Verfahren der Totraumbestimmung (s.u.).

### **III. Die Plateauphase**

Diese Phase spiegelt die  $\text{CO}_2$ -Konzentration des Alveolarraumes wider und verläuft umso flacher, je homogener die pulmonale Ventilation ist. Bei inhomogener Ventilation verläuft die Phase steiler, so dass es in Extremfällen schwierig sein kann, sie von Phase II zu trennen.

### **IV. Die Verschlussphase**

Bei maximaler Ausatmung lässt sich noch ein weiterer Anstieg der  $\text{CO}_2$ -Konzentration finden. Diese Phase wird durch den Verschluss der terminalen Alveolen bei submaximaler Ausatmung eingeleitet, während die apikaler gelegenen Alveolaranteile weiterhin  $\text{CO}_2$  an die Ausatemluft auswaschen können. Auf diese Weise gelangen Lungenbereiche mit hoher  $\text{CO}_2$ -Konzentration zur Ausatmung. Zu beachten ist, dass bei Patienten mit schwerer COPD bzw. bei Patienten mit erniedrigter Atemruhelage Phase IV auch bereits in Ruheatmung erreicht werden kann, was die Separierung von Phase III nicht selten erschwert.

Insbesondere obstruktive Atemwegserkrankungen führen zu einer inhomogenen pulmonalen Belüftung, welche die Form des Kapnogramms verändern und diese Formveränderungen beinhalten eine diagnostische Wertigkeit. Hierbei spielen der Grad der Atemwegobstruktion, die Elastizität der Lunge, die Menge an produziertem  $\text{CO}_2$  sowie die Kapazität des respiratorischen Systems Kohlendioxid zu eliminieren und auch das pulmonale Ventilations/Perfusionsverhältnis eine Rolle (Fowler, 1949; Smidt & Worth, 1977; You et al., 1994; Koulouris et al., 2004).

So ist eine Atemwegobstruktion in der Regel, insbesondere bei COPD, assoziiert mit einer regional unterschiedlichen alveolären Ventilation, welche die Reihenfolge der Ausatmung verschiedener pulmonaler Kompartimente sowie die Verweilzeit der Luft in diesen Kompartimenten mitbestimmt. Letztere steht in Zusammenhang mit dem Ventilations/Perfusionsquotienten ( $\text{VA/Q}$ ), welcher zusätzlich von der regionalen Perfusion der Lunge abhängt (Smidt & Worth, 1978). Bereits beim Gesunden ist der  $\text{VA/Q}$  physiologischerweise nicht homogen und dies ist eine Erklärung, dass auch Gesunde keinen streng horizontalen Verlauf des Kapnogramms in Phase III aufweisen.

Die unterschiedliche Entleerung der Kompartimente während der Ausatmung in Abhängigkeit vom regionalen Atemwegswiderstand sowie die Unterschiede des VA/Q - Quotienten bestimmen die Form des Kapnogramms. So wird beispielsweise eine bronchiale Obstruktion der zentralen Atemwege typischerweise zu einer Verkürzung und damit einem Anstieg der Steigung von Phase II führen, da die Strömung von CO<sub>2</sub> in die zentralen Atemwege behindert ist. Dagegen führt eine eher distal gelegene, mit inhomogener Ventilation verbundene Störung, vor allem zu einem steileren Verlauf der Phase III (Smidt & Worth, 1977). Es ist klar, dass bei Patienten mit obstruktiven Atemwegsstörungen in der Regel keines der beiden Phänomene in isolierter Form vorliegt und daher das Kapnogramm, so anschaulich es erscheint, einer sorgfältigen Analyse unterzogen werden muss. Aus diesem Grund ist zu vermuten, dass es mehrerer Parameter bedarf, um das Kapnogramm in einer diagnostisch nützlichen Form zu beschreiben.

In früheren Untersuchungen wurden bereits bei Patienten mit COPD und Lungenemphysem, sowie bei Asthmatikern Charakteristika des CO<sub>2</sub> -Kurvenverlaufes und Korrelationen zu spirometrischen Parametern beschrieben (van Meerten, 1966; Vergha, 1976; You, 1992). Dabei ließ sich zeigen, dass insbesondere anhand des Kurvenverlaufs während Phase II und III Gesunde von Patienten mit Lungenemphysem unterschieden werden können (Smidt & Worth, 1977; Worth, 1986). Eine Vergrößerung des Winkels zwischen der alveolären Mischphase II und der alveolären Plateauphase III wurde als Parameter zur Unterscheidung Lungengesunder von Patienten mit Asthma bronchiale erkannt (You et al., 1994). Für restriktive Atemwegsstörungen wurde ein horizontaler Verlauf des Alveolarplateaus beschrieben (Ulmer et al., 1983).

Spätere, detailliertere Untersuchungen haben die Form des Kapnogramms genauer analysiert und beschrieben. Zur Beschreibung des Kurvenverlaufs wurden Parameter definiert die verschiedene Segmente des Kapnogramms in Form von Steigungen, Winkeln zwischen Steigungen des Kurvenverlaufs und ausgewählten Flächen unter der Kurve beschrieben und mit Parametern der konventionellen Lungenfunktion korrelierten (You et al., 1994). Diese Parameter sind jedoch nicht unabhängig voneinander, und möglicherweise ist es notwendig, sie zu kombinieren oder andere, summarische Parameter abzuleiten, um eine optimale Trennschärfe in der Diagnostik liefern zu können.

### **1.3.1. Totraumbestimmung**

Der ventilatorische Totraum stellt diejenige Luftmenge dar, welche während eines Atemzyklus zwar eingeatmet wird, aber nicht zum alveolären Gasaustausch beiträgt und

praktisch unverändert wieder ausgeatmet wird. Dabei wird prinzipiell zwischen dem anatomischen und dem funktionellen Totraum unterschieden. Der funktionelle Totraum setzt sich aus dem anatomischen und dem alveolären Totraum zusammen (Folkow & Pappenheimer, 1955). Der anatomische Totraum beschreibt das Atemwegsvolumen, welches sich von Nase und Mund bis zu den terminalen Bronchiolen erstreckt. Als alveolärer Totraum werden diejenigen Alveolarräume bezeichnet, welche zwar ventiliert, aber durch fehlende oder minderperfundierte Lungenanteile oder auch durch eine eingeschränkte alveolo-kapilläre Diffusionskapazität nicht oder nur zum Teil am Gasaustausch beteiligt sind (Comroe et al., 1968).

Beim gesunden Menschen unterscheiden sich die Volumina von funktionellem und anatomischem Totraum kaum. Atemwegserkrankungen, insbesondere obstruktive Störungen, können allerdings zu einer beträchtlichen Vergrößerung des funktionellen Totraums gegenüber dem anatomischen führen, was diagnostisch wertvoll ist und mittels Kapnographie abgebildet werden kann (s.u.).

Um auch interindividuelle und konstitutionsbedingte Unterschiede besser vergleichen zu können, werden in der Literatur auch relative Totraumvolumina d.h. der Quotient aus Totraumvolumen und Tidalvolumen angegeben (Kars, 1995). Koulouris et al., (2001) wie zuvor Kars (1995) sahen im Quotienten aus dem Bohr'schen Totraum (s.u.) und dem Tidalvolumen einen klaren diagnostischen Wert bei der Erkennung obstruktiver Lungenerkrankungen.

#### **1.3.1.1. Totraumbestimmung nach Bohr**

Eine Methode zur in-vivo Bestimmung des funktionellen Totraums am Kapnogramm wurde erstmals von Bohr im Jahr 1891 definiert.

Das Modell geht davon aus, dass der Gehalt an  $\text{CO}_2$  homogen im Kompartiment des Alveolarraumes verteilt ist und dem endexpiratorisch gemessenen Anteil des  $\text{CO}_2$  ( $F^{\text{alv}} \text{CO}_2$ ) in der Ausatemluft entspricht. Bei homogener Verteilung des  $\text{CO}_2$  im Alveolarraum ( $V_A$ ) lässt sich rechnerisch die Menge des  $\text{CO}_2$  im alveolären Gasgemisch ( $F^{\text{alv}} \text{CO}_2$ ) als Produkt von expiratorischem Atemzugvolumen und dem darin enthaltenden Anteil an  $\text{CO}_2$  ( $F^{\text{exp}} \text{CO}_2$ ) ermitteln (Gravenstein et al., 2011). Es ergibt sich:

$$V_E * F^{\text{exp}} \text{CO}_2 = V_A * F^{\text{alv}} \text{CO}_2 + V_D^f * F_D^f \text{CO}_2 \quad (\text{Bohr'sche Gleichung})$$

( $V_E$  = expiratorisches Atemzugvolumen,  $F^{\text{exp}} \text{CO}_2$  = ausgeatmete Menge an  $\text{CO}_2$ ;  $V_A$  = Alveolarvolumen;  
 $F^{\text{alv}} \text{CO}_2$  = endexpiratorische  $\text{CO}_2$  Konzentration;  $V_D^f$  = funktioneller Totraum;  $F_D^f \text{CO}_2$  =  $\text{CO}_2$ -Anteil im Totraum)

Die inspiratorische Atemluft enthält praktisch kein  $\text{CO}_2$ . D.h. der Anteil an  $\text{CO}_2$  im funktionellen Totraum kann gleich Null gesetzt werden. Damit gilt:

$$V_E * F^{\text{exp}} \text{CO}_2 = V_A * F^{\text{alv}} \text{CO}_2$$

Für die Modellrechnung kann man das expirierte Atemzugvolumen  $V_E$  als Summe aus ausgeatmetem Alveolarvolumen  $V_A$  und dem funktionellen Totraum  $V_D^f$  beschreiben.

$$V_E = V_A + V_D^f$$

In der Bohr'schen Gleichung wird dann  $V_A$  durch  $(V_E - V_D^f)$  ersetzt.

$$V_E * F^{\text{exp}} \text{CO}_2 = (V_E - V_D^f) * F^{\text{alv}} \text{CO}_2$$

Für die Berechnung des funktionellen Totraums nach Bohr ergibt sich demnach:

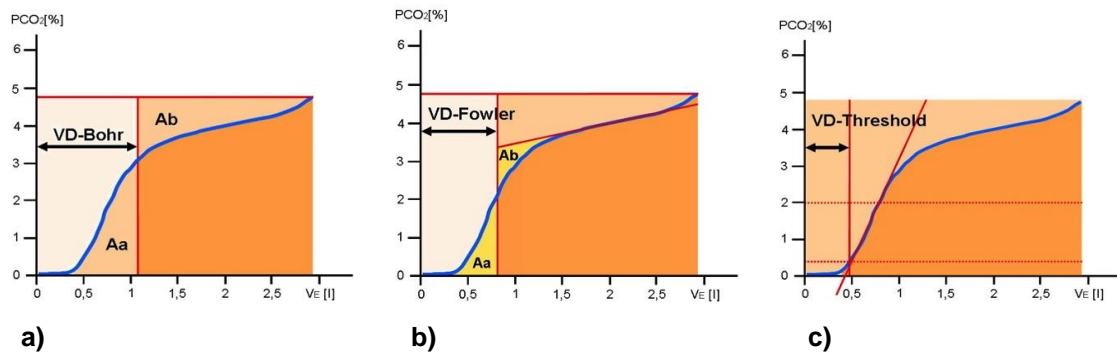
$$V_D^f = V_D^{\text{-Bohr}} = V_E * (F^{\text{alv}} \text{CO}_2 - F^{\text{exp}} \text{CO}_2) / F^{\text{alv}} \text{CO}_2$$

### 1.3.1.2. Totraumbestimmung nach Fowler

Bei der Methode wird (anders als bei der Bohr'schen Methode) der physiologischen inhomogenen  $\text{CO}_2$ -Auswaschung in der Phase III Rechnung getragen. Die Steigung der Phase III wird in der Einschätzung des anatomischen Totraums mitberücksichtigt (Fowler, 1949). Dabei wird bei der Totraumbestimmung nach Fowler ( $V_D^{\text{-Fowler}}$ ) eine Gerade in Verlauf der Phase III gelegt. Eine senkrecht zur x-Achse laufende Gerade schneidet die Phase II so, dass die Flächen Aa und Ab gleich groß werden (s. Abb. 5).

### 1.3.1.3. Threshold-Methode (Schwellenwert-Methode)

Erstmals von Olsson et al. (1980) beschrieben, stellt die Methode die einfachste Art der Totraumbestimmung dar. Die Totraumbestimmung nach Threshold-Methode ( $V_D^{\text{-Thre}}$ ) wurde ursprünglich als kleinster, messbarer  $\text{CO}_2$ -Wert oberhalb des Analysatorrauschens definiert. Ausgehend vom Beginn der Steigung zwischen Phase I und II wird aber hierdurch der tatsächliche Totraum systematisch unterschätzt, da der Verlauf der Phase II dabei unberücksichtigt bleibt. Üblicherweise (und auch bei der hier vorliegenden Messeinrichtung) erfolgt deshalb die Schwellenwertbestimmung indem durch die Phase II eine Approximationsgerade gelegt wird und dann der Schnittpunkt mit der Volumenachse als Schwellenwert  $V_D^{\text{-Thre}}$  ermittelt wird (Fletcher et al., 1981, mod. nach Prof. Jonson, Lund).



**Abb. 2: Totraum nach a) Bohr, nach b) Fowler und nach c) Threshold-Methode (nach H.J. Smith, Fa. Viasys Healthcare)**

### 1.3.2. Modelle zur Erklärung der Gestalt des Kapnogramms

Zur Beschreibung des charakteristischen Kurvenverlaufes in Totraum-, Mischluft- und Plateauphase des Kapnogramms und insbesondere dessen Änderung bei pathologischen Lungenveränderungen und anderen Einflüssen wurden verschiedene funktionelle Modelle entwickelt.

#### 1.3.2.1. Modell der parallelen Inhomogenität

Auch bei Gesunden erfolgt die Ventilation der einzelnen Lungenabschnitte nicht gleichmäßig, schon aufgrund des Einflusses der Schwerkraft. Ferner werden stärker proximal gelegene Alveolarbereiche früher belüftet als weiter distal gelegene. Zonen mit geringerem Strömungswiderstand werden eher belüftet und früher entlüftet als Zonen mit höherem Strömungswiderstand. Darüber hinaus spielt der Grad der Mischung der Einatemluft mit in der Lunge verbliebener, residualer Luft eine Rolle. Bei der Inspiration gelangen unterschiedliche Anteile residualer Atemluft und Frischluft in funktionell zentral oder distal gelegene Alveolarbereiche. Die unterschiedlichen Anteile von Frischluft sowie die unterschiedlichen Verweilzeiten der Luft in den Alveolen führen zu unterschiedlichen CO<sub>2</sub>-Konzentrationen. Bei der Expiration werden die verschiedenen Lungenbereiche mehr oder weniger sequentiell entleert, und dieser Vorgang führt zu einer Veränderung der am Mund messbaren CO<sub>2</sub>-Konzentrationen im Verlauf der Ausatmung. Ein Mechanismus dieser Art wurde in der klassischen Atemwegsphysiologie von Fowler (1949) als „parallele Inhomogenität“ bezeichnet und kann den Anstieg der CO<sub>2</sub>-Konzentration in Phase III erklären.

Später wurden diese Vorstellungen präzisiert und um den Begriff der Zeitkonstanten als Produkt aus Leitfähigkeit und Widerstand ergänzt (Otis et al., 1956); der Begriff der Zeitkonstanten wurde hierbei analog seiner Verwendung in der Elektrotechnik gewählt. Die Zeitkonstanten der einzelnen Lungenkompartimente berücksichtigen die unter-

schiedlichen mechanischen Eigenschaften, welche eine asynchrone, inhomogene Ventilation bewirken und damit die Steigung der Phase III beeinflussen.

#### **1.3.2.2. Modell der seriellen Inhomogenität**

Die vorstehenden Ausführungen zu parallelen Inhomogenitäten beziehen sich alleine auf unterschiedliche Strömungs- und Ventilationsverhältnisse. Der Transport des CO<sub>2</sub> in der Ausatemluft wird jedoch nicht ausschließlich durch die Strömung in den leitenden Atemwegen bzw. Konvektion bestimmt, sondern hängt auch in mehr oder weniger großem Maße von Diffusion ab (Krogh & Lindhard, 1917).

In den verschiedenen Lungenkompartimenten können Konzentrationsgradienten entstehen, die zu Gradienten der Partialdrücke der Atemgase innerhalb verschiedener Lungenareale führen. Diese Verteilung der Gaskonzentrationen wird als „serielle Inhomogenität“ bezeichnet (Cumming et al., 1966). Die relativen Anteile von Konvektion und Diffusion am Gastransport haben Einfluss auf die Lage der Grenzfläche zwischen Alveolar- und Frischluft (Worth, 1985) und machen sich deshalb auch im Profil des ausgeatmeten CO<sub>2</sub> bemerkbar; allerdings ist diese Beziehung schwieriger zu quantifizieren als diejenige paralleler Inhomogenitäten.

An der Grenzfläche finden ständig Austausch- und Äquilibrierungsprozesse statt. Auf dem Weg in die Alveolen verteilt sich das Atemzugvolumen in Räume mit immer größer werdender Oberfläche. Gleichzeitig verringert sich die Strömungsgeschwindigkeit. Nach distal nimmt somit der konvektive Transport ab, während gleichzeitig die verfügbare Oberfläche für den Gasaustausch größer wird, die Wege kürzer werden und damit naturgemäß der Anteil der Diffusion an den Transportprozessen zunimmt. Die idealisierte Grenzschicht, an welcher sich konvektive und diffusive Prozesse die Waage halten, wird im sogenannten „*Trompetenmodell*“ des Gasaustauschs als „*Mischluftscheibe*“ bezeichnet. Diese stellt eine im Verhältnis zum Querdurchmesser unterschiedlich breite Schicht dar (Worth & Smidt, 1980) und zeigt zugleich ein dynamisches Verhalten. Bei tiefer Inspiration und größerem Atemzugvolumen und/oder höherer Atemfrequenz verschiebt sich die „*Mischluftscheibe*“ nach distal in Richtung der Alveolen, und umgekehrt (Worth & Smidt, 1980). Dies legt nahe, dass eventuelle Störungen der Ventilation bzw. Struktur der Lunge sowohl durch parallele, als auch durch serielle Mechanismen den Verlauf der CO<sub>2</sub>-Ausatemkurve beeinflussen dürften.

Strukturelle Lungenschäden, vor allem das Lungenemphysem verändern in entscheidender Weise die Form der „*Lungentrompete*“ und damit der „*Mischluftscheibe*“. Das Emphysem ist unter anderem gekennzeichnet durch eine Erweiterung der terminalen Atemwege mit einer Erhöhung des darin befindlichen Gasanteils. So weisen diese

Patienten bei vergleichbaren Atemzugvolumina einen größeren Mischluftanteil (i.e. eine größere Schichtdicke der „Mischluftscheibe“) als Lungengesunde auf. Im Kapnogramm spiegelt sich dies im flacheren Verlauf der Phase II wider (Worth & Smidt, 1980).

#### **1.3.2.3. Kontinuierliche CO<sub>2</sub> -Abgabe in das Alveolarlumen**

Die kontinuierliche Diffusion von CO<sub>2</sub> aus dem Kapillarblut in den Alveolarraum führt zum Anstieg der CO<sub>2</sub>-Konzentration im alveolären Gasgemisch über die Zeit und trägt damit zum Anstieg der Phase III des Kapnogramms während der Ausatmung bei (DuBois et al., 1952; Fletcher et al., 1981; Schwarzt et al., 1991). Ferner hat die gesamte CO<sub>2</sub>-Produktion im Körper einen Einfluss auf die Steilheit der Phase III (Cochrane et al., 1982), da sie die Höhe des Konzentrationsgradienten mitbedingt. Der Anstieg des Alveolarplateaus verläuft aus diesem Grunde proportional zur Steigerung der körperlichen Belastung.

#### **1.3.2.4. Asynchrone Ankunft der Konzentrationsfronten**

Der S-förmige Verlauf der Phase II kann am leichtesten durch das zeitversetzte Auftreffen verschiedener Gasfraktionen (s.o.) aus unterschiedlichen Lungenkompartimenten erklärt werden. Je stärker zeitversetzt und inhomogener die Kompartimente zur Ausatmung beitragen, umso flacher verläuft die Phase II im Kapnogramm. Eine Verlangsamung der Strömung führt zudem zu einem relativ stärkeren Diffusionsanteil im Gasgemisch, was die Abflachung in Phase II verstärken kann (van Meerten, 1970).

#### **1.3.3. Anwendung der Kapnographie**

Praktische medizinische Anwendung findet die kontinuierliche CO<sub>2</sub>-Messung der Atemluft vor allem im perioperativen und intensivmedizinischen Bereich sowie bei der Narkoseüberwachung. Sie gehört hier mittlerweile einschließlich ihrer graphischen Darstellung zu den Standardtechniken (Smalhout & Kalenda, 1981; Böbel, 1999). Auch sind kapnometrische Verfahren in der Tiermedizin im Einsatz, insbesondere in der Narkoseüberwachung bei Pferden und Rindern, aber auch an Kleintieren, sowie in der Lungenfunktionsdiagnostik bei Pferden (Herholz et al., 2001).

Umso verwunderlicher ist es, dass in der pneumologischen Diagnostik beim Menschen das Verfahren bislang keine breite Anwendung gefunden hat. Dies mag auf die Annahme zurück zu führen sein, mit anderen Lungenfunktionsmethoden eine überlegenere Aussage treffen zu können. Darüber hinaus wurde die Reproduzierbarkeit der Messungen bezweifelt (Kars et al., 1995; Becker, 2010).

Auch wenn es sich um eine weitgehend mitarbeitsunabhängige Methode handelt, ist zu beachten, dass die Form des Kapnogramms auch von Atemfrequenz und Tidalvolumen



abhängig ist. So führt eine Erhöhung der Atemfrequenz sowie eine tiefe Expiration nach einer tiefen Inspiration zu einer Verformung des Kapnogramms und damit zu einer Veränderung der Messwerte (DuBois et al., 1952; Sivertson & Fowler, 1956). Die Messwerte für die Totraumvolumina nach Bohr und Fowler korrelieren zudem signifikant mit dem Atemzugvolumen (Kars et al., 1997). Eine ruhige, gleichmäßige Atmung ist also Voraussetzung für eine verlässliche Interpretation.

Ein weiterer wesentlicher Punkt, dass die Kapnovolumetrie in der humanmedizinischen Lungenfunktionsdiagnostik bislang keinen Stellenwert hatte dürfte damit zu erklären sein, dass die Methode in der Vergangenheit einen hohen technischen und auch finanziellen Aufwand erforderte.

Inzwischen hat sich die Situation insofern verändert, als leicht handhabbare Geräte verfügbar sind, vor allem aber deshalb, weil zunehmend erkannt wird, dass in der diagnostischen Breitenanwendung außerhalb der Pneumologie einfache, möglichst mit arbeitsunabhängige Verfahren wünschenswert, wenn nicht unerlässlich sind.

Die Kapnovolumetrie ist hierfür ein Kandidat. Der einfache Untersuchungsablauf reduziert Fehlerquellen sowohl für den Untersucher als auch für den Probanden bzw. Patienten. Ob mit den modernen Verfahren unter Praxisbedingungen zuverlässige und reproduzierbare Ergebnisse erhalten werden können, die zugleich in ausreichendem Maße eine klinische Interpretation erlauben, ist derzeit nicht hinreichend untersucht.

## 2. Fragestellung der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Abhandlung ist die Überprüfung der Sensitivität der Kapnovolumetrie im Vergleich zu Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie in der Erkennung und Differenzierung von Patienten mit Asthma bronchiale und COPD unter Ruheatmung.

- Als erster Schritt soll überprüft werden, ab welchem Grad von Atemwegsobstruktion Asthmatiker und Patienten mit COPD von gesunden Personen durch die Kapnovolumetrie unterscheidbar sind.
- Als zweiter Schritt soll geklärt werden, ob und in welchem Maße eine Differenzierung zwischen Asthma bronchiale und COPD durch Kapnovolumetrie möglich ist.
- Darüber hinaus soll untersucht werden, welche Änderungen spirometrischer und ganzkörperplethysmographischer Parameter mit spezifischen Parametern der Kapnovolumetrie korrelieren.
- Wichtige Phänotypen der COPD sind das Lungenemphysem und die chronisch-obstruktive Bronchitis. Beide gehen mit wechselnden Graden von Überblähung und Obstruktion einher. Daher soll geprüft werden, ob die Kapnovolumetrie zur Unterscheidung beitragen kann.
- Ebenfalls ist von Interesse, ob bereits unter Ruheatmung Ventilationsstörungen erkennbar oder zumindest angedeutet sind, welche sich spirometrisch nicht bemerkbar machen.

Die genannten Fragen sollen unter den Bedingungen einer pneumologischen Praxis untersucht werden, d.h. an Patienten, die verglichen mit Allgemeinarztpraxen zwar eine Auswahl darstellen, jedoch den realen Praxisbedingungen besser entsprechen als Studienpatienten. Die Durchführung durch Pneumologen war deshalb erforderlich, weil nur in pneumologisch ausgerichteten Praxen die breite Palette an Lungenfunktionsparametern zur Verfügung steht, welche die Beantwortung der genannten Forschungsfragen erlaubt. Falls sich die genannten Fragen positiv beantworten lassen, würde sich allerdings mit der Kapnovolumetrie ein diagnostisches Verfahren anbieten, welches die Spirometrie ergänzt, geringe Mitarbeit erfordert und mit geringem apparativem Aufwand auch für den Einsatz in der nicht-pneumologischen Praxis geeignet sein könnte.

### **3. Probanden und Methoden**

#### **3.1. Auswahl der Probanden und Validierung der Diagnosen**

##### **3.1.1. Studiendesign**

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine offene, nicht verblindete Untersuchung an Patienten einer pneumologischen Praxis mit klar gesicherten Diagnosen (s.u.) im Rahmen klinischer Routinevisiten. Die kapnovolumetrischen Daten wurden im Rahmen des üblichen Ablaufs einer Spirometrie während der initialen Ruheatmungsphase zu Beginn der spirometrischen Messungen miterfasst. Alle Teilnehmer waren über den Ablauf und Zweck dieser Zusatzuntersuchung mündlich aufgeklärt und hatten sich dazu bereit erklärt. Die erhobenen Daten wurden pseudonymisiert zwecks Auswertung gespeichert.

##### **3.1.2. Studienzentren**

Die Probanden der durchgeführten Untersuchungen rekrutierten sich aus dem Patientenkollektiv einer pneumologischen Praxis in Starnberg. Zudem wurden zu Vergleichszwecken und zur Plausibilitätskontrolle spirometrische und Kapnovolumetriemessdaten aus zwei weiteren pneumologischen Praxen in Stuttgart und in Berlin ausgewertet. Diese Daten wurden freundlicherweise von den pneumologischen Praxen Dr. Heimann, Stuttgart, und Dr. Franke, Berlin, zur Verfügung gestellt.

##### **3.1.3. Erfasste Daten**

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden bei den Teilnehmern Geschlecht, Alter, Körpergröße und Gewicht erfasst. Der Raucherstatus mit Anzahl der pack years (py) und etwaige Aeroallergien wurden erfragt. Die Diagnosen im Sinne des Studiendesigns wurden nach aktuellen Leitlinien ermittelt und der Grad der Asthmakontrolle mittels Fragebogen (ACT) objektiviert. Die gängigen spirometrischen Parameter wurden nach ATS/ERS -Kriterien 2005 gemessen (Miller et. al., 2005; Crieé et. al., 2015). Zudem wurden die üblichen Parameter in der Ganzkörperplethysmographie bestimmt. Als Referenzwerte wurden die Normwerte der Global Lung Function Initiative (GLI) zugrunde gelegt (Quanjer, 2012; Baur, 2013).

### **3.1.4. Ein- Ausschlusskriterien**

Für die Messungen wurden erwachsene Patienten ausgewählt, welche nach mündlicher Aufklärung die Bereitschaft zur Teilnahme gaben. Die Teilnehmer mussten in der Lage sein, eine Spirometrie und eine Ganzkörperplethysmographie incl. Diffusionsmessung entsprechend der Anleitung durch das Praxispersonal durchzuführen.

Kinder und Jugendliche wurden nicht in die Analyse eingeschlossen. Ferner wurden Patienten mit schwerwiegenden kardialen Begleiterkrankungen sowie Patienten mit gesicherter Herzinsuffizienz größer NYHA II nicht als Teilnehmer erfasst. Auch Patienten mit begleitenden nicht-obstruktiven Atemwegserkrankungen wurden nicht rekrutiert. Als ein weiteres Ausschlusskriterium galt die Ablehnung des Patienten, an der Untersuchung teilzunehmen; dies traf allerdings in keinem Fall zu.

### **3.1.5. Diagnosekriterien**

#### **3.1.5.1. COPD und Lungenemphysem**

Die Patienten mit COPD wurden nach Schweregrad der Lungenfunktionseinschränkung in vier Gruppen (entsprechend der GOLD Klassifikation 2017) eingeteilt. Der Grad der Bronchialobstruktion wurde nach Inhalation von Salbutamol u/o. Ipratropium bzw. unter laufender antiobstruktiver Therapie bestimmt. Zur Diagnosesicherung der Stadien II-IV war der Nachweis einer Bronchialobstruktion erforderlich, welche nach Inhalation von 100 µg Salbutamol u/o. 250 µg Ipratropium über einen Düsenvernebler und 15-minütiger Latenz eine Veränderung der FEV<sub>1</sub> von weniger als 200 ml bzw. weniger als 15% des Ausgangswertes aufwies. Zudem war eine Verminderung des Tiffeneau-Index unter 70% Soll erforderlich. Die Patienten wurden nur in einer stabilen Phase der Erkrankung und nicht während einer Exazerbation in die Studie eingeschlossen. Die Einteilung richtete sich nach GOLD 2017 (Vogelmeier et al., 2017); allerdings umfasste das Kollektiv auch Patienten, die dem früheren Schweregrad „GOLD 0“ zuzuordnen waren, indem sie Tiffeneau-Werte von mindestens 70% zeigten. Diese Patienten wurden mit der eigentlichen Gruppe GOLD 1 zu dem Stadium I zusammengefasst, da sie eindeutig die klinische Diagnose einer COPD aufwiesen. Um den Unterschied klar zu machen, wurde statt „Grad“ der Terminus „Stadium“ verwendet. Ferner sei bemerkt, dass die Klassifikation primär der Beschreibung des Patientenkollektivs diene und nicht als Parameter in die Auswertung einging; vielmehr wurden die spirometrischen und weiteren Messgrößen, die der Einteilung zugrunde liegen, direkt verwendet.

- Stadium I    Raucher oder Ex-Raucher  $\geq 10$  py mit anamnestischen Zeichen der chronischen Bronchitis (FEV1  $\geq 80\%$  Soll).
- Stadium II    FEV1 -Wert nach Lyse zwischen 50-79% Soll und Tiffeneau  $< 70\%$  Soll.
- Stadium III    FEV1 -Wert nach Lyse zwischen 30-49% Soll und Tiffeneau  $< 70\%$  Soll.
- Stadium IV    FEV1 -Wert nach Lyse  $< 30\%$  Soll.

Der Schweregrad des Lungenemphysems wurde anhand emphysemtypischer radiomorphologischer Kriterien in einer Röntgen-Thorax Aufnahme (i.e. tiefstehende, abgeflachte Zwerchfellgrenzen, vergrößerter Retrokardial- und Retrosternalraum, Kalibersprung der Gefäße) (Pratt, 1987) und/oder anhand computertomographischer Thoraxaufnahmen (Uppaluri et al., 1997) semiquantitativ in drei Schweregrade unterteilt, beurteilt. Die bewerteten Röntgenaufnahmen durften bei Studienteilnahme nicht älter als 1 Jahr sein. Lediglich bei zwei Studienteilnehmern mit COPD lagen weder ein aktuelles thorakales Computertomogramm noch ein Röntgen-Thoraxbild vor, weshalb hier keine Einteilung erfolgte. Des weiteren wurde ganzkörperplethysmographisch eine Überblähung mit einem Residualvolumen (RV)  $> 125\%$  Soll gefordert. Zur Bestätigung trug auch der Grad der Einschränkung der Diffusionskapazität ( $TLCO_{SB}$ ) bei.

### **3.1.5.2. Asthma bronchiale**

Neben einer asthmatischen Anamnese wurden die Lungenfunktionskriterien nach GINA zur Diagnosesicherung herangezogen (Kroegel, 2009). Das Asthma musste bei bereits bekannter Diagnose und normaler Ganzkörperplethysmographie und Spirometrie bereits im Vorfeld durch die nach GINA -Leitlinie standardisierte unspezifische inhalative Methacholinprovokation mit 4-stufigem Protokoll gesichert worden sein. Darüber hinaus wurde der Grad der Asthmakontrolle mittels ACT -Fragebogen zum Zeitpunkt der Studienteilnahme erfasst und es wurden nur Patienten mit kontrolliertem Asthma bronchiale (d.h. ACT zwischen 20-25 Punkten) in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen. Diese Entscheidung wurde getroffen, um die Asthmatiker in möglichst stabilem klinischen Zustand zu erfassen und um der Herausforderung gerecht zu werden, dass Asthmatiker in der Praxis in der Regel nicht im Zustand deutlicher oder schwerer Obstruktion, sondern bei normaler oder fast normaler Lungenfunktion untersucht werden. Darüber hinaus war es auch Gegenstand der vorliegenden Untersuchung zu überprüfen, ob klinisch und spirometrisch kontrollierte Asthmapatienten bereits signifikante Veränderungen in der Kapnovolumetrie im Vergleich zu Lungengesunden und zu COPD -Patienten aufwiesen.

### **3.1.5.3. Lungengesunde Kontrollprobanden**

Die Studienteilnehmer rekrutierten sich mehrheitlich aus asymptomatischen Patienten der Praxis, welche weder anamnestisch noch anhand der spirometrischen und ganzkörperplethysmographischen Messwerte signifikante Zeichen einer obstruktiven Atemwegserkrankung aufwiesen.

### **3.1.6. Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen**

Nach Anamnese, Fragebogenerhebung (ACT) und körperlicher Untersuchung wurde durch den behandelnden Arzt die Eignung zur Teilnahme an der Untersuchung festgelegt (siehe Einschlusskriterien). Zunächst erfolgten nach mündlicher Erläuterung des Messablaufes (s.u.) durch den Untersucher die kapnovolumetrischen und die spirometrischen Messungen durch geschultes Praxispersonal. Im Anschluss wurden die Ganzkörperplethysmographie sowie die Messung des Transferfaktors für Kohlenmonoxid ( $TLCO_{SB}$ ) und der Ruheblutgase am hyperämisierten Ohrläppchen durchgeführt. Sämtliche Messungen erfolgten am sitzenden Patienten. Die Ergebnisse wurden elektronisch in der Patientenakte abgespeichert, zusätzlich wurde ein standardisiertes Protokoll der Kapnovolumetrie, der Spirometrie, der Ganzkörperplethysmographie und der Diffusionsmessung als Papiausdruck dokumentiert.

## **3.2. Lungenfunktionsmessung**

### **3.2.1. Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie und Diffusionsmessung**

Die Ganzkörperplethysmographie und die Diffusionsmessung ( $TLCO_{SB}$ ) wurden mit dem *Master Screen Body, Jaeger®* der Fa. CareFusion, Höchberg durchgeführt.

#### ***Spirometrie***

Die spirometrischen Messungen erfolgten mit dem Ganshorn Spirometer *SpiroScout®* nach den Kriterien der aktuellen S2k -Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin (Criée et. al., 2015). Dabei wurden neben der inspiratorischen Vitalkapazität (IVC) und der Einsekundenkapazität ( $FEV_1$ ) die forcierte Vitalkapazität (FVC), der Tiffeneau-Index ( $FEV_1/IVC$ ) und die mittlere expiratorische Strömungsgeschwindigkeit als  $FEF_{25-75}$  erfasst. Zudem wurde die Fluss-Volumenkurve graphisch dargestellt.

## **Ganzkörperplethysmographie**

Die Ganzkörperplethysmographie ist im deutschsprachigen Raum eine gut etablierte und weit verbreitete Methode in der Lungenfunktionsdiagnostik. Sie ermöglicht im Vergleich zur Spirometrie auch die Abschätzung von Lungenvolumina, welche spirometrisch nicht direkt gemessen werden können. Insbesondere durch die Ermittlung des Residualvolumens und der totalen Lungenskapazität ist das Ausmaß einer etwaigen Lungenüberblähung erkennbar. Die Messung beruht nicht auf dem Prinzip von Volumenbestimmungen, sondern ermittelt in erster Linie Atemwegswiderstände. Diese Ergebnisse zeigen andererseits aber eine gute Korrelation zu spirometrisch gemessenen Lungenfunktionsparametern. Die ganzkörperplethysmographisch gewonnenen Informationen sind in der vorliegenden Arbeit insbesondere auch in Bezug auf die Vergleiche mit den kapnovolumetrischen Messdaten von Bedeutung, da ja ermittelt werden soll, inwieweit grundsätzlich durch die Kapnovolumetrie die Bestimmung zuverlässiger und auch ergänzender Informationen zur Atemwegsventilation möglich sind. Dabei wurden für die vorliegende Untersuchung die Atemwegswiderstände  $R_{\text{eff}}$  und  $SR_{\text{eff}}$ , die totale Lungenskapazität (TLC), das Residualvolumen (RV) und die funktionale Residualkapazität (FRC) erfasst. Die Durchführung der Ganzkörperplethysmographie erfolgte nach den aktuellen Empfehlungen der deutschen Atemwegsliga (Criée et. al., 2009).

## **Messung des Transferfaktors mit Fremdgasmethode (TLCO)**

Die Messung des pulmonalen Transferfaktors für Kohlenmonoxid (TLCO) dient der Abschätzung der Diffusionskapazität für Sauerstoff über die alveolo-kapilläre Membran. Die Diffusionskapazität des alveolo-kapillären Lungenkompartimentes stellt neben der Ventilation einen entscheidenden Anteil an der Oxygenierung des Blutes und an der Regulation des Säure-Basen-Haushaltes dar. Der diagnostische Stellenwert der Diffusionskapazität in der klinischen Praxis besteht vor allem in der funktionellen Abklärung interstitieller Atemwegserkrankungen und beim Lungenemphysem (Hughes & Pride, 2012). Die in der vorliegenden Arbeit verwendete Methode zur Messung des CO -Transferfaktors erfolgte nach „*Single-breath-Methode*“ ( $TLCO_{\text{SB}}$ ). Im gleichen Untersuchungsgang wurde auch die Bestimmung der statischen Lungenvolumina mit Hilfe der „*Helium-Einwaschmethode*“ durchgeführt, was es ermöglicht, den Transferfaktor in Relation zum gemessenen Lungenvolumen zu setzen und damit ventilationsbedingte Einflussfaktoren zu beurteilen. Der Quotient aus gemessener Diffusionskapazität zum errechneten Alveolarvolumen wird auch als Krogh-Faktor (KCO) bezeichnet.

Bei der hier verwendeten Single-breath Technik wird der Proband aufgefordert mit möglichst kompletter Vitalkapazität ein Gasgemisch einzuatmen, welches neben Raumluft 0,3% Kohlenmonoxid (CO) und 10% Helium enthält. Anschließend soll der Proband für 10 Sekunden die Luft anhalten. Die ersten 750 ml der Ausatemluft werden wegen der Kontamination mit Totraumluft verworfen. Die folgenden 600 - 900 ml werden analysiert. Mit der CO- und Heliumkonzentration in dieser Probe kann die initiale CO - Konzentration im Alveolarraum und die in der Lunge aufgenommene Menge berechnet werden (ATS, 1995). Die Ergebnisse der  $TLCO_{SB}$  lassen sich zuverlässig beurteilen, wenn mit dem Inspirationsmanöver mindestens 85% der maximalen individuellen totalen Lungenkapazität (TLC) erreicht werden (MacIntyre, 2005). Auch wenn die Messung der Diffusionskapazität, insbesondere auch zur Abschätzung des Schweregrades eines Emphysems, einen wichtigen Stellenwert in der Lungenfunktionsdiagnostik einnimmt, existierten über Jahrzehnte keine allgemein akzeptierten Normwerte für die  $TLCO_{SB}$ . Die Vorschläge zur Quantifizierung der Diffusionskapazität wie auch die Referenzwerttabellen der einzelnen Gerätehersteller waren und sind uneinheitlich. (Roughton & Forster, 1957; Knudson, 1987; Cotes et al., 1993). In der vorliegenden Arbeit wurden die aktuellen GLI -Normwerte (Stanojevic et al., 2017) verwendet.

Die Messergebnisse wurden insbesondere zu Plausibilitätskontrolle der radiomorphologisch diagnostizierten Lungenemphysempatienten herangezogen. Eine gemessene Verminderung der  $TLCO_{SB}$   $<70\%$  bis  $\geq 50\%$  des Solls wurde als leichtgradige Einschränkung definiert. Bei Werten zwischen 30% Soll bis 49% Soll, wurde eine mittelgradige Störung angenommen und Werte  $<30\%$  Soll galten als hochgradige Verminderung der Diffusionskapazität.

### ***Kapilläre Blutgase***

Ergänzend erfolgten die Bestimmung des Sauerstoff- und des  $CO_2$  -Partialdrucks mit Säure-Basenstatus aus Kapillarblut des hyperämisierten Ohrläppchens mit dem ABL 5 Analysator der Fa. Radiometer, Copenhagen.



### 3.2.2. Kapnovolumetrie

#### ***Ganshorn Spirometer SpiroScout®***

Als Messinstrument für die Spirometrie und die Kapnovolumetrie diene das Spirometer *SpiroScout®*, ein Gerät der Firma Ganshorn Medizin Electronic GmbH, Niederlauer (Art. Nr.: 01 140 0 130) s. Abb. 3.

Dabei handelt es sich um ein Gerät, welches mittels Ultraschalltechnik simultan Luftströmung, Temperatur und Gasdichte bestimmt.



**Abb. 3: Ganshorn Spirometer Spiroscout®**

Nach Angaben des Herstellers erfolgt ebenfalls simultan eine kalibrationsfreie BTPS (Body Temperature Pressure Saturated) -Korrektur welche im Abgleich gegen ATP (Ambient Temperature Pressure) standardisierte Kurvenverläufe lediglich eine Abweichung der Messwerte von rund 1% aufweist. Die Ultraschalltechnologie erlaubt darüber hinaus eine kalibrationsfreie Volumenmessung. Bei der verwendeten Messmethode handelt sich um ein patentgeschütztes Verfahren.

Der Patient atmet im Sitzen während der Messung praktisch widerstandsfrei durch ein als Einmalartikel konzipiertes und vorgefertigtes Kunststoffrohr mit integriertem Mundstück, welches hygienisch unbedenklich vor jeder Messung in das handliche Messmodul eingebracht wird. Die Messung erfolgt während mehrerer Atemzyklen in Ruheatmung. Ausgewertet werden insgesamt 5 repräsentative Messkurven über die Bestimmung der Mediane der ermittelten Parameter (s.u.). Die gemessenen Daten können über eine entsprechende Software (LF8-Ganshorn) an einem handelsüblichen PC in einer übersichtlichen Graphik dargestellt werden.

Die Messwerte für die vorliegende Untersuchung wurden bei spontanem Atemmuster registriert. Eine typische Darstellung der Messwerte beim Lungengesunden zeigt die Abbildung 4.

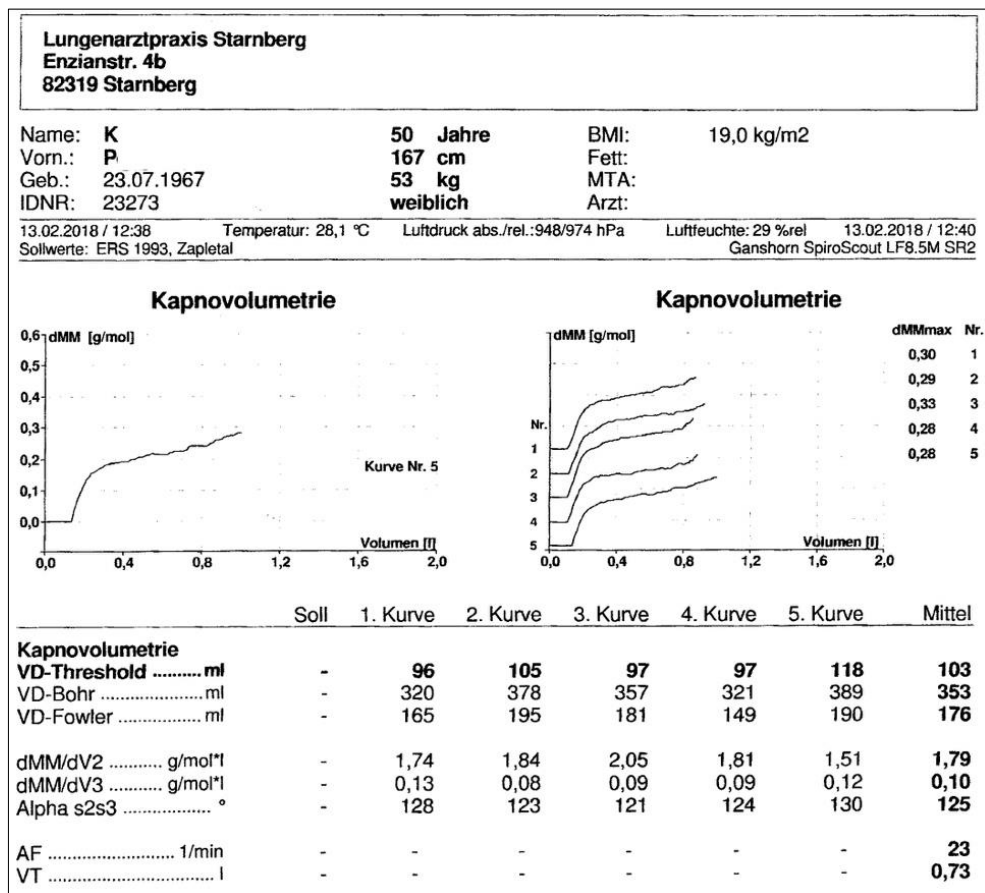


Abb. 4: Typisches Messprotokoll der Kapnovolumetrie mit dem Spiroscout®

Die Software des Gerätes ist in der Lage, die vier o.g. charakteristischen Phasen des Kapnogramms zu erkennen und graphisch darzustellen.

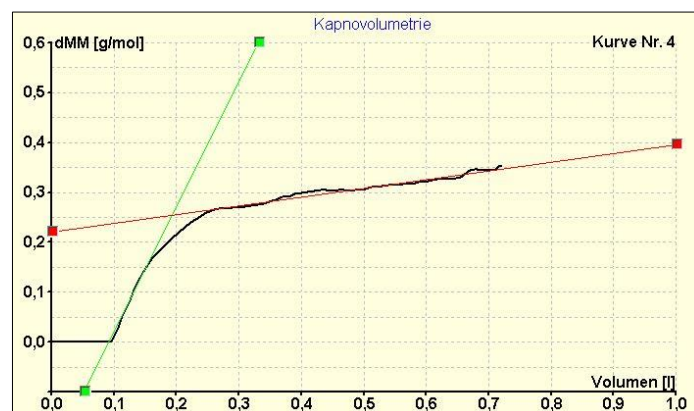
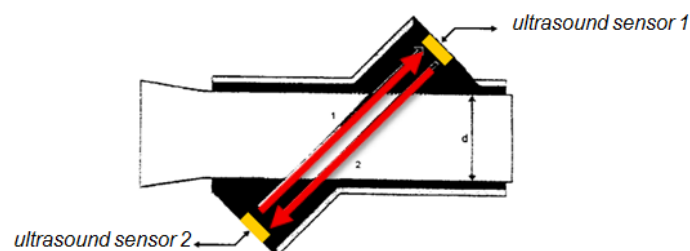


Abb. 5: Kapnogramm mit Steigungsgeraden dMM/dV2 (grün) und dMM/dV3 (rot) (nach Ponto)

In der Messung werden die funktionellen Totraumvolumina nach Threshold-Methode ( $VD^{Thre}$ ), Bohr ( $VD^{Bohr}$ ) und Fowler ( $VD^{Fowler}$ ) erfasst. Es wird die Steigung der alveolären Mischphase II ( $dMM/dV_2$ ) bestimmt, zudem die Steigung der alveolären Plateauphase III ( $dMM/dV_3$ ). Alpha s2s3 beschreibt den Winkel zwischen den Steigungsgeraden. AF steht für Atemfrequenz pro Minute und VT für das Tidalvolumen in Liter.

### **Aufbau und Funktion des Ganshorn Kapnovolumeter**

Bei der Messvorrichtung des *SpiroScout*<sup>®</sup> sind jeweils ein Ultraschallsignalgeber und -sensor so angebracht, dass die Ultraschallimpulse diagonal im Strömungskanal der Messeinheit verlaufen. Die Ultraschallimpulse werden dabei gegenläufig durch den Strömungskanal gesendet und die Geschwindigkeit des Signals vom Zeitpunkt des Impulses bis zum Auftreffen auf der Gegenseite wird registriert. Ist die Strömungsgeschwindigkeit im Kanal gleich Null dann empfangen beide Sensoren das Signal der gegenüberliegenden Impulsgeber zur gleichen Zeit. Luftströmung im Kanal beschleunigt bzw. bremst die Ultraschallimpulse entsprechend der Flussrichtung proportional zur Strömungsgeschwindigkeit im Kanal. Über die Änderung der Schallfrequenz lässt sich die Strömungsgeschwindigkeit sowie bei bekanntem Querschnitt des Kanals das Volumen des strömenden Gases über die Zeit ermitteln.



**Abb. 6: Schematische Darstellung der Ultraschall Messvorrichtung (Fa. Ganshorn)**

Die in- und expiratorische Zusammensetzung der Atemluft unterscheidet sich im Wesentlichen in der Konzentration ihres Gehaltes an CO<sub>2</sub>. Anders formuliert, ist die Differenz der Molmasse in der Atemluft zwischen- Ein- und Ausatmung proportional zum Gehalt an CO<sub>2</sub>. Die Schallgeschwindigkeit in einem homogenen Gas ist wiederum abhängig von der Gasdichte und damit in der Atemluft enthaltenen Molmasse.

Aus der Veränderung der Schallgeschwindigkeit in der Ausatemphase gegenüber der Einatemphase welche gleichsinnig an beiden Sensoren gemessen wird, lässt sich die Differenz der Molmassen der durchströmenden Gasmischungen abschätzen und damit

der Gehalt an CO<sub>2</sub> in der Ausatemluft errechnen. Hierbei müssen Korrekturen für die Wasserdampfsättigung und die Temperatur vorgenommen werden, da diese Parameter ebenfalls die Masse und Schallgeschwindigkeit beeinflussen.

### **3.3. Datenanalyse**

Zur Beschreibung der Daten wurden die Minimal- und Maximalwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen der Parameter in den jeweiligen Gruppen berechnet, und zwecks Veranschaulichung wurden relevante Parameter in Streudiagrammen gegeneinander aufgetragen. Bei dem statistischen Vergleich der Parameter und Kollektive kamen lineare Regressionsanalysen und Varianzanalysen (ANOVA) zum Einsatz. Der jeweils verwendete Test ist, soweit erforderlich, im Ergebnisteil angegeben.

Die relative Bedeutung der die einzelnen Gruppen trennenden Messgrößen wurde mittels linearer Diskriminanzanalyse ermittelt und die zugehörige Sensitivität und Spezifität in Kreuztabellen dargestellt. Die hierbei ermittelten Unterschiede wurden ebenfalls graphisch als Punktdiagramme visualisiert, in denen die Gruppen durch verschiedene Symbole bzw. Farben gekennzeichnet sind. Um das Muster der Korrelationen zwischen den Parametern besser zu verstehen, erfolgten zudem Faktorenanalysen in ausgewählten Fällen. Durchgehend wurde als Grenzwert der statistischen Signifikanz ein Fehler erster Art (alpha) von 0,05 angenommen. Alle statistischen Auswertungen wurden mit dem Computerprogramm SPSS, Version 25.0, der Fa. IBM durchgeführt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1. Beschreibung der Probandengruppen**

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden in der pneumologischen Praxis in Starnberg insgesamt 257 Patienten untersucht.

Darunter waren 125 weibliche und 132 männliche Patienten. Die Teilnehmer waren zwischen 18 und 87 Jahre alt. Der Mittelwert des Kollektivs lag bei 56,5 Jahren, bei einer Standardabweichung von  $\pm 18,1$  Jahren. Insgesamt wurden 104 Patienten nach GINA - Kriterien als Asthma bronchiale klassifiziert. 102 Patienten wurden nach GOLD -Kriterien als COPD in Stadien I - IV eingestuft (s.o.), und 51 Teilnehmer wurden als gesunde Probanden in die Kontrollgruppe eingeschlossen. Der Raucherstatus wurde bei jedem Teilnehmer abgefragt. Insgesamt waren unter den rekrutierten Teilnehmern 41 aktive Raucher, 108 Ex -Raucher und 108 Nieraucher.

In der Analyse der Daten stellte sich heraus, dass in den dokumentierten Messprotokollen die geforderten Bedingungen der Ruheatmung (Tidalvolumen (VT) maximal 1,5 Liter, s.u.) während der Kapnovolumetrie bei insgesamt 21 Probanden nicht vorlagen. Deshalb wurden diese Probanden in der Untersuchung nicht berücksichtigt. Zur Erläuterung sei auf das Kapitel 4.1.1. verwiesen.

Somit verblieben 236 Probanden in der Analyse, darunter 119 weibliche und 117 männliche Patienten zwischen 18 und 86 Jahren. 97 Patienten konnten als COPD klassifiziert werden, 96 Patienten erfüllten die Kriterien für Asthma bronchiale, und 43 Probanden verblieben als Kontrollkollektiv. Die deskriptive Statistik der Studienpopulation ist in Tabelle 1 zusammengefasst.

	Probanden				Kontrolle				COPD				Asthma bronchiale			
Anzahl n	236				43				97				96			
Sex (w / m)	119	50,4%	117	49,6%	20	46,5%	23	53,5%	40	41,2%	57	58,8%	57	59,4%	39	40,6%
	von	bis	MW	± SD	von	bis	MW	± SD	von	bis	MW	± SD	von	bis	MW	± SD
Alter (Jahre)	18	86	56,2	18,10	18	83	46,6	18,98	43	86	68,8	9,55	18	79	47,7	16,72
Größe (cm)	153	205	170,9	9,06	156	190	172,1	8,93	153	192	169,6	8,79	155	205	171,6	9,32
Gewicht (Kg)	40	146	75,9	17,28	52	118	78,1	17,22	40	135	72,9	17,35	46	146	78,0	16,96
BMI	13,7	52,4	25,9	5,44	19,0	43,0	26,4	5,95	13,7	41,7	25,3	5,36	16,9	52,4	26,4	5,27
Raucher	akt.	ex	nie		akt.	ex	nie		akt.	ex	nie		akt.	ex	nie	
n	39	101	96		8	7	28		22	74	1		9	20	67	
%	16,5%	42,8%	40,7%		18,6%	16,3%	65,1%		22,7%	76,3%	1,0%		9,4%	20,8%	69,8%	

Tab. 1: Beschreibung der Studienteilnehmer

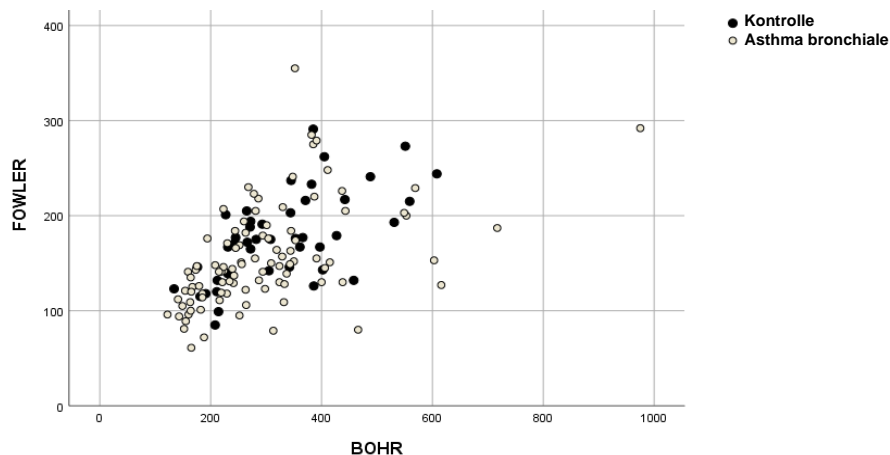
#### 4.1.1. Einfluss von Atemmuster und Körpergröße auf kapnometrische Parameter

Die Normalwerte der spirometrischen und ganzkörperplethysmographischen Lungenfunktionsparameter sind konstitutionsabhängig. Die entsprechenden Normwerte korrelieren vor allem mit dem Geschlecht, der Größe und dem Alter, aber auch das Körpergewicht sowie die Ethnie können einen Einfluss auf die Lungenvolumina und die Strömungseigenschaften haben. Die aktuellen, von der Global Lung Function Initiative (GLI) erarbeiteten und 2012 publizierten Berechnungsmethoden für die Normwerte der Spirometrie tragen dem Rechnung (Quanjer et. al., 2012).

Die Kapnovolumetrie gilt prinzipiell als eine mitarbeitsunabhängige Untersuchung. Allerdings ist bekannt, dass das Atemmuster sowie anthropometrische Merkmale wie Körpergröße und Gewicht Einfluss auf die Form des Kapnogramms haben können (DuBois et al., 1952; Sivertson & Fowler, 1956; Kars et al., 1995; Becker, 2010). Deshalb wurden die vorliegenden kapnovolumetrischen Daten des Kontrollkollektivs auf Abhängigkeiten von Atemzugvolumen, Atemfrequenz, Alter, Körpergröße und Gewicht bzw. BMI mittels Regressionsanalyse untersucht. Hierbei wurde der Einfluss vor allem des Tidalvolumens, aber auch der Körpergröße auf die kapnometrischen Totraumvolumina offenbar.

In Hinsicht auf Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht ergaben sich lediglich für die Totraumvolumina nach Bohr-, Fowler- und Threshold-Methode signifikante Beziehungen zur Körpergröße und zum Tidalvolumen ( $VT^{kap}$ ), unabhängig von Geschlecht, Alter und Gewicht.  $VD^{Bohr}$  und  $VD^{Fowler}$  waren innerhalb der Kontrollgruppe sowie Asthmatikern

miteinander gut korreliert (Abb. 7); eine Beobachtung, welche die Gültigkeit der Messwerte unterstreicht. Bei dieser Darstellung sind die Patienten mit COPD aufgrund einer unterschiedlichen Beziehung nicht berücksichtigt.



**Abb. 7: Zusammenhang der Totraumvolumina  $VD_{Bohr}$  und  $VD_{Fowler}$  beim Kontrollkollektiv (schwarz) und bei Asthma bronchiale (weiß)**

Es erschien sinnvoll, die Beziehungen zu den anthropometrischen Parametern alleine anhand der Kontrollgruppe zu berechnen. Angesichts der relativ kleinen Gruppengröße wurde die Analyse auf zwei Prädiktoren beschränkt und daher nur geprüft, inwieweit signifikante Abhängigkeiten von Körpergröße und  $VT^{kap}$  bestanden. Hierbei war die leitende Idee, unter beiden die dominante Einflussgröße zu identifizieren und nur diese zu berücksichtigen, um eine übermäßige Anpassung (overfit) zu vermeiden. In jedem Fall erschien eine Normierung der kapnovolumetrischen Parameter, soweit erforderlich, auf das Tidalvolumen bzw. die Körpergröße angebracht, um ihre Streuung innerhalb der Gruppen verschiedener Patienten zu reduzieren, indem man eine von der Diagnose unabhängige Einflussgröße mit berücksichtigte.

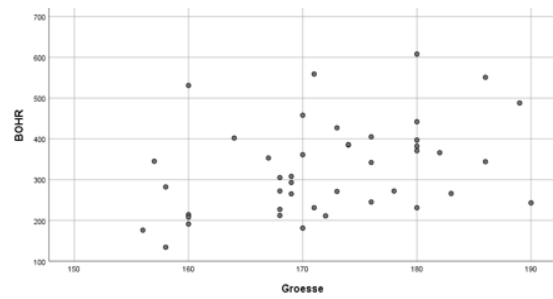
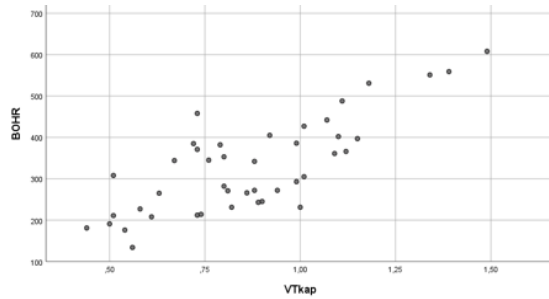
Aus den Gesamtdaten der Kontrollgruppe ( $n=51$ ) ergab sich, dass oberhalb eines Atemzugvolumens von 1,5 Litern die Streuung der kapnovolumetrischen Parameter, insbesondere der Totraumvolumina, zunahm, bzw. tendenziell nichtlineare Beziehungen in Erscheinung traten. Es stellt sich deshalb die Frage, ob Atemzugvolumina oberhalb von 1,5 Liter geeignet sind, pathologische Veränderungen sicher zu erkennen, da bei so weit oberhalb normaler Atemzugvolumina liegenden Werten Artefakte nicht ausgeschlossen werden können (Kars et al., 1995); diese Artefakte könnten vermutlich die Abgrenzung zwischen den verschiedenen Patientengruppen erschweren. Ähnliches

gilt für die Atemfrequenz, für die Werte oberhalb von 30/min suspekt erscheinen; allerdings fanden sich solche Werte nicht unter den final ausgewählten Patienten. Umgekehrt wäre es der Intention der Untersuchung, eine möglichst mitarbeitsunabhängige Messmethode zu evaluieren, nicht zuträglich, im Vorfeld zu strenge Anforderungen an die Mitarbeit der Patienten zu stellen. Als Kompromiss zwischen Praxistauglichkeit und pathophysiologischer Akzeptanz wurden deshalb nur Messungen mit einem Atemzugvolumen bis 1,5 Liter sowie einer Atemfrequenz zwischen 12 und 30/min berücksichtigt, was eine große Varianz eines plausiblen, spontanen und natürlichen Atemmusters erwachsener Menschen abbildet. Die verbleibende Abhängigkeit von Atemzugvolumen und Körpergröße wurde durch entsprechende Regressionsgleichungen berücksichtigt; diese sind in den folgenden Paragraphen gegeben und durch Abbildungen illustriert.

#### **4.1.1.1. Abhängigkeit der Totraumvolumina von Atemzugvolumen und Körpergröße**

Bei der Inspektion der Daten für Körpergröße und Atemzugvolumen ( $VT^{kap}$ ) nach den oben genannten Kriterien war in der Kontrollgruppe eine Beziehung zu den Totraumvolumina gemäß  $VD^{-Bohr}$ ,  $VD^{-Fowler}$  und  $VD^{-Thre}$  auch innerhalb des ausgewählten Bereiches gegeben. Wie in Abbildung 8 dargestellt, ergab eine lineare Regressionsanalyse, dass ein enger Zusammenhang zwischen  $VT^{kap}$  und  $VD^{-Bohr}$  bestand. Im ausgewählten Bereich bis maximal 1,5 Liter Atemzugvolumen verlief diese Korrelation linear mit gleichmäßiger Streuung um die Regressionsgerade. Werte oberhalb von 1,5 Liter zeigten, wie oben erwähnt, eine nicht mehr eindeutig linear verlaufende Korrelation, bzw. die Werte streuten stärker um die Regressionsgerade; dies war der wesentliche Grund für die Begrenzung von  $VT^{kap}$  auf 1,5 Liter.





a)

b)

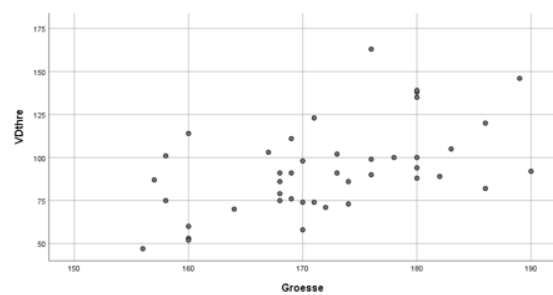
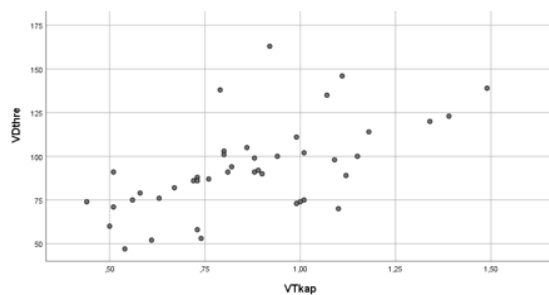
**Abb. 8: Korrelation von  $VD^{Bohr}$  zu a)  $VT^{kap}$  und b) zur Körpergröße innerhalb des Kontrollkollektivs**

Die Regressionsanalysen der Totraumvolumina  $VD^{Fowler}$  und  $VD^{Thre}$  gegen  $VT^{kap}$  und Körpergröße werden in den Abbildungen 8 und 9 dargestellt. Dabei ließen sich lineare Abhängigkeiten der Totraumvolumina von  $VT^{kap}$  und Körpergröße, wenngleich mit etwas schwächeren Korrelationen zeigen.

Die Regressionsgerade für  $VD^{Bohr}$  gegen  $VT^{kap}$  folgte der Gleichung:

$VD^{Bohr} \text{ (ml)} = 18,667 + 357,691 \cdot VT^{kap} \text{ (l)}$ ; der Korrelationskoeffizient  $r$  betrug  $r=0,781$ .

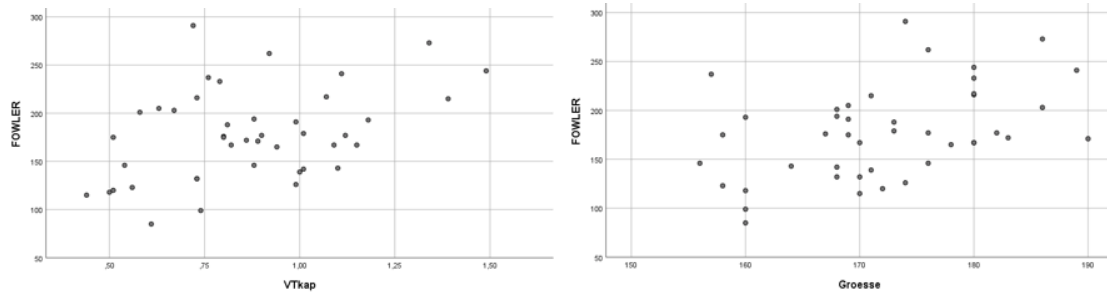
Diese Gleichung wurde auch zur Korrektur benutzt; die entsprechende Gleichung für Körpergröße wurde nicht weiter verwendet.



a)

b)

**Abb. 9: Korrelation von a)  $VD^{Thre}$  zu  $VT^{kap}$  und b) zur Körpergröße innerhalb des Kontrollkollektivs**



a)

b)

**Abb. 10: Korrelation von a)  $VD^{Fowler}$  zu  $VT^{kap}$  und b) zur Körpergröße innerhalb des Kontrollkollektivs**

$VD^{Thre}$  hing ebenfalls primär von  $VT^{kap}$  ab (Abbildung 9), während  $VD^{Fowler}$  von Körpergröße und  $VT^{kap}$  ähnlich stark abhängig war (Abbildung 10).

Um für die kapnovolumetrischen Parameter soweit als möglich eine einheitliche Einflussgröße zu verwenden, wurde  $VT^{kap}$  als Prädiktor ausgewählt. Entsprechend lautete die Regressionsgerade für  $VD^{Thre}$  innerhalb der Kontrollgruppe:

$$VD^{Thre} = 38,944 + 62,387 \cdot VT^{kap} \quad (I)$$

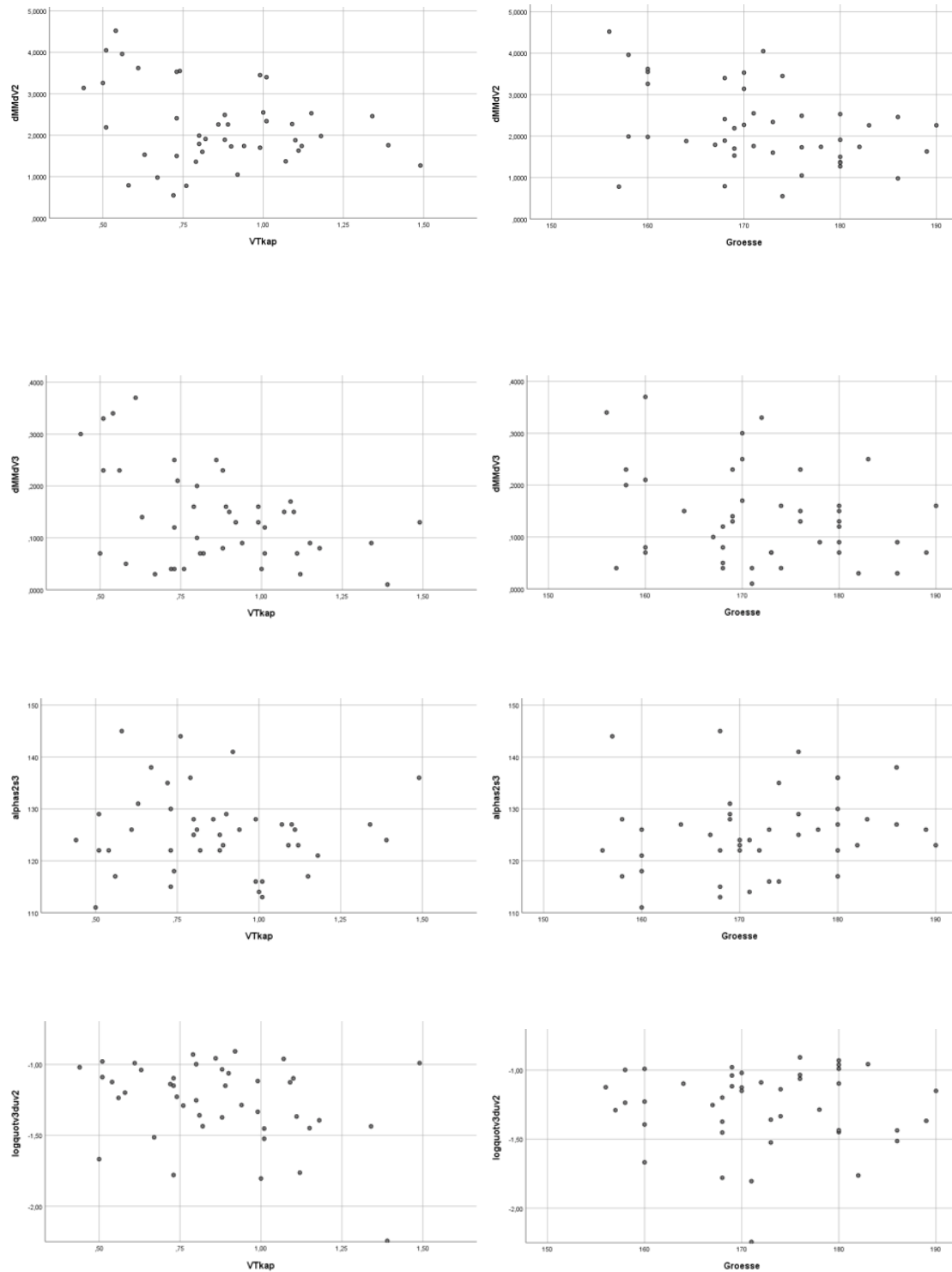
bei einer Korrelation von  $r=0,60$ . Für  $VD^{Fowler}$  gegen  $VT^{kap}$  (I) ergaben sich  $r=0,413$  und die Regressionsgerade:

$$VD^{Fowler} = 109,518 + 78,539 \cdot VT^{kap} \quad (I).$$

Die gefundenen Korrelationen der Körpergröße zu  $VD^{Bohr}$  und  $VD^{Fowler}$  entsprechen annäherungsweise den Angaben in der Literatur (Harris et al., 1976; Lumb, 2016).

#### 4.1.1.2. Abhängigkeit der Steigungsparameter auf Atemzugvolumen und Körpergröße

Dem gegenüber zeigten die kapnovolumetrischen Steigungsparameter zumeist weder zum Tidalvolumen noch zur Körpergröße signifikante Korrelationen, wie in Abbildung 11 dargestellt. Da bei der großen Streuung einzelner kapnovolumetrischer Steigungsparameter eine Normierung auf die Prädiktoren zu teilweise absurd hohen oder niedrigen Werten führte und die Streuung nicht merklich verkleinerte, wurde im Folgenden mit Ausnahme von  $dMM/dV3$  darauf verzichtet, die Steigungsparameter auf Tidalvolumen oder Körpergröße zu normieren.



**Abb. 11: Kapnometrische Steigungsparameter in Abhängigkeit von  $VT_{kap}$  und Körpergröße**

Die Ergebnisse machten deutlich, dass vor allem die gemessenen Totraumvolumina zumindest versuchsweise in den statistischen Analysen in Beziehung zum Atemzugvolumen ( $VT_{kap}$ ) gesetzt werden sollten, um die Variabilität zu reduzieren. Daher wurden

in diesen Analysen sowohl die gemessenen absoluten Totraumvolumina, als auch in Bezug auf  $VT^{kap}$  gesetzte Werte verwendet. Zu diesem Zweck wurden aus den o.g. Regressionsgleichungen Normwerte für  $VD^{-Bohr}$ ,  $VD^{-Fowler}$  und  $VD^{-Thre}$  bezogen auf  $VT^{kap}$  ermittelt.

## 4.2. Vergleich der Probandengruppen

Insbesondere obstruktive Atemwegserkrankungen verändern die Form des Kapno-gramms, ebenso wie die Parameter der Spirometrie und der Ganzkörperplethysmo-graphie. Die Spannweite und die Mittelwerte der wichtigsten Messgrößen für die Kon-trollen, Patienten mit COPD und Patienten mit Asthma bronchiale sind in Tabelle 2 dargestellt.

	<u>Kontrolle</u> n = 43				<u>COPD</u> n = 97				<u>Asthma bronchiale</u> n = 96			
<b>Spirometrie</b>	Min.	Max.	MW	± SD	Min.	Max.	MW	± SD	Min.	Max.	MW	± SD
FEV1 (l)	1,90	5,79	3,52	0,93	0,62	3,74	1,50	0,69	1,34	6,02	3,18	0,91
FEV1 (% Soll)	70,6	128,4	100,8	11,8	18,0	103,8	53,8	19,6	60,7	117	94,1	13,4
FVC (l)	2,10	7,41	4,25	1,20	1,05	5,35	2,65	0,89	1,68	7,31	3,94	1,10
FVC (% Soll)	69,2	130,2	97,6	13,3	33,1	117,8	70,1	18,1	57,7	119,3	93,3	12,0
Tiffeneau-Index	0,6	0,9	0,8	0,1	0,32	0,95	0,58	0,13	0,40	0,99	0,81	0,09
Tiffeneau (% Soll)	79,2	124,0	103,3	7,8	43,1	124	75,6	16,4	44,6	116,7	99,8	10,3
<b>GK-Plethysmographie</b>												
FRC (l)	1,71	6,35	3,59	0,97	2,51	10,00	4,86	1,38	1,88	5,76	3,41	0,76
FRC (% Soll)	65,2	175,0	112,8	25,5	82,6	277,6	150,2	37,4	67,4	153,4	110,6	19,4
RV (l)	0,46	3,43	2,02	0,74	1,11	8,17	4,07	1,33	0,45	4,47	2,06	0,80
RV (% Soll)	33,2	206,6	101,4	31,8	55,6	370,9	173,5	54,1	35,0	179,6	106,4	31,1
TLC (l)	3,54	10,18	6,27	1,47	3,99	10,22	6,74	1,44	3,96	9,54	6,08	1,21
TLC (% Soll)	69,8	138,7	101,2	15,4	75,9	177,7	111,5	18,2	68,4	128,2	100,9	12,7
RV / TLC (%)	10,8	58,7	32,3	11,0	21,4	85,0	59,8	11,5	10,2	68,5	34,2	11,6
R eff (kPa*s/l)	0,05	0,37	0,16	0,07	0,06	1,25	0,46	0,27	0,06	0,35	0,18	0,07
SR eff (kPa*s)	0,25	1,13	0,62	0,21	0,20	9,19	2,53	1,83	0,28	1,93	0,70	0,31
<b>Diffusion</b>												
TLCO SB (mmol/min/kPa)	3,68	14,20	8,09	2,54	1,06	9,08	3,45	1,88	3,97	13,97	7,69	2,01
TLCO SB (%Soll)	56,6	129,8	91,8	18,7	15,8	96,6	43,5	20,2	48,6	141,5	90,5	16,9
KCO (mmol/min/kPa/l)	0,88	2,01	1,38	0,277	0,19	1,46	0,68	0,30	0,85	1,97	1,39	0,25
KCO (% Soll)	62,1	115,5	92,1	14,2	13,5	98,6	48,8	21,0	59,6	125,4	93,2	13,9
VA (l)	2,81	9,83	5,85	1,45	2,12	8,29	5,00	1,08	3,50	10,12	5,54	1,10
VA (% Soll)	45,5	126,9	99,0	16,1	46,2	131,5	88,6	15,3	74,4	122,3	96,2	11,2
<b>Kapnovolumetrie</b>												
Threshold (ml)	47	163	93,1	25,8	49	196	103,0	28,4	32	173	86,3	26,2
Bohr (ml)	134	608	328,9	113,4	167	643	380,7	114,5	122	975	297,0	135,7
Fowler (ml)	85	291	177,6	47,1	85	494	183,5	60,6	61	355	155,6	52,8
dMM/dV2 (g/mol*l)	0,55	4,52	2,20	0,95	0,24	4,61	1,65	0,79	0,3	5,17	2,64	0,97
dMM/dV3 (g/mol*l)	0,01	0,37	0,14	0,09	0,08	1,09	0,35	0,19	0,02	0,59	0,20	0,12
Alpha s2s3 (°)	111	145	125,5	7,91	114	174	144,0	12,65	111	173	125,0	9,85
dMM/dV3 / dMM/dV2	0,01	0,12	0,06	0,03	0,04	0,76	0,24	0,13	0,01	0,57	0,08	0,07
log dMM/dV3 / dMM/dV2	-2,25	-0,91	-1,26	0,28	-1,41	-0,12	-0,68	0,25	-2,13	-0,25	-1,17	0,27

Tab. 2: Deskriptive Statistik der Diagnosegruppen

Ferner wurden die Patienten mit COPD entsprechend der spirometrischen Schweregradeinteilung aufgeschlüsselt. Die Mittelwerte und weitere statistische Kenngrößen sind in Tabelle 3 aufgelistet.

	<b>COPD I</b> n = 11 (21)				<b>COPD II</b> n = 41 (32)				<b>COPD III</b> n = 34 (34)				<b>COPD IV</b> n = 9 (10)			
<b>Spirometrie</b>	Min.	Max.	MW	± SD	Min.	Max.	MW	± SD	Min.	Max.	MW	± SD	Min.	Max.	MW	± SD
FEV1 (l)	1,47	3,74	2,63	0,79	0,97	3,43	1,72	0,49	0,72	1,72	1,08	0,25	0,62	0,98	0,74	0,14
FEV1 (% Soll)	81,0	103,8	90,7	7,38	50,3	78,3	62,4	7,90	31,5	49,5	40,0	5,04	18,0	27,9	24,5	3,44
FVC (l)	2,21	5,35	3,52	1,07	1,34	4,13	2,77	0,74	1,05	3,60	2,21	0,68	1,17	1,90	1,58	0,25
FVC (% Soll)	76,5	117,8	93,4	11,7	50,5	104,3	77,3	12,2	37,9	94,3	62,0	12,1	33,1	47,9	40,2	5,1
Tiffeneau-Index	0,63	0,92	0,75	0,09	0,47	0,95	0,63	0,10	0,32	0,71	0,51	0,09	0,32	0,53	0,47	0,05
Tiffeneau (% Soll)	81,9	114,2	97,3	0,4	60,4	124,3	81,5	13,6	43,1	91,8	65,7	11,4	52,6	71,1	61,0	6,8
<b>GK-Plethysmographie</b>																
FRC (l)	2,86	6,07	4,46	1,15	2,51	6,45	4,18	0,86	3,28	7,67	5,13	1,13	4,56	10,00	7,30	1,44
FRC (% Soll)	84,8	171,8	134,4	27,8	82,6	173,9	130,2	21,4	109,6	224,3	160,6	31,2	172,3	277,6	219,3	32,8
RV (l)	1,11	4,48	3,19	1,03	1,73	5,00	3,44	0,76	2,66	6,89	4,40	1,04	4,10	8,17	6,64	1,14
RV (% Soll)	55,6	190,3	133,1	35,9	91,6	193,3	147,0	26,0	113,0	289,1	188,1	41,4	218,8	370,9	285,5	41,6
TLC (l)	4,52	9,80	6,74	1,68	3,99	8,79	6,30	1,16	4,06	10,22	6,83	1,45	5,54	9,74	8,35	1,21
TLC (% Soll)	75,9	141,9	107,8	17,8	79,0	148,7	105,3	14,3	86,3	164,8	114,4	18,3	116,1	177,7	132,9	18,3
RV / TLC (%)	21,4	58,4	47,1	10,3	35,6	70,7	54,8	7,9	51,1	77,0	64,6	7,2	74,0	85,0	79,3	4,7
R eff (kPa*s/l)	0,06	0,40	0,19	0,11	0,11	0,80	0,34	0,17	0,19	1,25	0,60	0,24	0,58	1,21	0,88	0,29
SR eff (kPa*s)	0,20	1,40	0,90	0,38	0,40	3,23	1,56	0,72	0,06	6,82	3,42	1,51	5,10	9,19	6,58	1,72
<b>Diffusion</b>																
TLCO SB (mmol/min/kPa)	3,13	8,59	5,72	1,87	1,37	9,08	3,87	1,79	1,19	5,22	2,54	1,19	1,06	2,70	1,66	0,57
TLCO SB (%Soll)	52,2	96,6	69,3	13,9	21,4	86,6	49,2	17,4	15,8	78,9	32,6	14,7	16,1	27,5	20,4	5,4
KCO (mmol/min/kPa/l)	0,66	1,46	0,97	0,23	0,24	1,43	0,77	0,29	0,24	1,26	0,55	0,24	0,19	0,57	0,37	0,15
KCO (% Soll)	47,8	93,8	68,6	13,9	16,7	98,8	54,9	19,9	17,6	86,4	39,3	17,3	13,5	41,2	26,6	10,8
VA (l)	3,82	8,29	5,93	1,59	3,66	6,90	5,04	0,90	3,13	6,19	4,65	0,72	2,12	7,00	4,94	1,78
VA (% Soll)	81,4	131,5	101,6	16,9	62,4	126,7	90,3	12,36	63,5	107,2	83,1	11,89	46,2	121,4	84,8	29,41
<b>Kapnovolumetrie</b>																
Threshold (ml)	64	161	102,5	32,4	53	191	102,0	26,5	59	196	102,2	28,9	49	145	111,9	33,0
Bohr (ml)	190	621	369,6	124,1	167	643	400,5	130,7	233	553	371,1	83,7	203	624	342,2	132,7
Fowler (ml)	107	351	184,3	68,6	85	494	185,4	72,0	89	322	181,7	49,8	117	231	181,0	36,9
dMM/dV2 (g/mol*l)	0,24	3,57	2,00	1,01	0,38	4,61	1,52	0,84	0,75	3,53	1,60	0,56	0,78	3,55	1,99	0,96
dMM/dV3 (g/mol*l)	0,14	0,31	0,21	0,62	0,08	0,70	0,27	0,15	0,15	0,63	0,41	0,12	0,18	1,09	0,62	0,30
Alpha s2s3 (°)	114	174	134,6	17,13	118	173	143,0	13,77	130	160	145,9	8,64	139	161	152,3	7,70
dMM/dV3 / dMM/dV2	0,04	0,58	0,16	0,15	0,04	0,76	0,22	0,15	0,09	0,43	0,27	0,09	0,19	0,54	0,32	0,10
log dMM/dV3 / dMM/dV2	-1,41	-0,23	-0,90	0,30	-1,37	-0,12	-0,75	0,27	-1,04	-0,37	0,59	0,16	-0,73	-0,27	-0,51	0,13

**Tab. 3: Deskriptive Statistik der COPD-Stadien I - IV (gemäß GOLD 2017)**

Unter Verwendung der GLI –Normwerte wurden 11 Patienten als COPD -Stadium I eingestuft; 41 Patienten wurden in Stadium II und 36 Patienten als Stadium III klassifiziert. 9 Patienten erfüllten die spirometrischen Kriterien für das Stadium IV. Verwendete man anstatt der GLI -Normwerte die alte EGKS -Klassifikation, ergab sich eine leichte Verschiebung entsprechend der in Klammern gesetzten Anzahlen.

Für alle der in Tabelle 2 dargestellten Parameter bestanden statistisch signifikante (jeweils  $p < 0,05$ ) Unterschiede zwischen den drei Diagnosegruppen. In ähnlicher Weise

fanden sich signifikante Unterschiede zwischen den spirometrischen Untergruppen der COPD (Tabelle 3).

Diese Gruppenvergleiche zeigten klare Unterschiede und warfen die Frage auf, welche Messgrößen unter Verwendung welcher eventuellen „Cut-Off-Werte“ besonders geeignet waren, die Zugehörigkeit von Patienten zu bestimmten Diagnosegruppen zu erkennen bzw. vorauszusagen. Zu diesem Zweck wurden multivariate statistische Verfahren, insbesondere die lineare Diskriminanzanalyse eingesetzt. Die Analysen erfolgten vornehmlich für die kapnovolumetrischen Parameter, da eine Neubewertung der konventionellen Lungenfunktionsmessgrößen nicht Gegenstand dieser Arbeit war. In den Diskriminanzanalysen wurden initial alle in Tabelle 2 genannten kapnovolumetrischen Parameter berücksichtigt und in einem schrittweise aufsteigenden Suchverfahren wurden die am besten die Gruppen trennenden Parameter identifiziert. Alle wesentlichen Ergebnisse wurden durch Graphiken überprüft und im Folgenden illustriert.

### **4.3. Identifikation von Vorhersageparametern mittels Diskriminanzanalyse**

#### **4.3.1. Vergleich aller Probandengruppen**

##### **4.3.1.1. Unterscheidung zwischen Asthma bronchiale, COPD und Kontrollgruppe mittels Kapnovolumetrie**

Als erster Schritt wurden die Parameter der Kapnovolumetrie mittels univariater Varianzanalysen zwischen den drei Diagnosegruppen verglichen. Hierbei ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen für alle Parameter (jeweils  $p \leq 0,002$ ) mit Ausnahme von Tidalvolumen und Atemfrequenz. Post-hoc-Analysen (Duncan,  $p < 0,05$ ) zeigten, dass für  $VD^{-Bohr}$ ,  $VD^{-Thre}$ , den Quotienten aus den Steigungsgeraden  $dMM/dV3 / dMM/dV2$  und den Winkel Alpha  $s2s3$  die Gruppen der Kontrollen und Asthmatiker nicht unterscheidbar waren, wohl aber beide von der Gruppe der COPD-Patienten. Dabei fand sich für die COPD ein flacherer Anstieg der alveolären Mischphase, bei gleichzeitig steiler verlaufender alveolärer Plateauphase. Im Gegensatz dazu, erlaubte es der  $VD^{-Fowler}$  die beiden Gruppen der Kontrollen und COPD-Patienten von der Gruppe der Asthmatiker abzusetzen.  $VD^{-Fowler}$  war bei den Asthmatikern signifikant kleiner als bei COPD und Kontrollkollektiv.

Mit Hilfe der Parameter  $dMM/dV2$ ,  $dMM/dV3$  und des logarithmierten Quotienten von  $dMM/dV3 / dMM/dV2$  waren sogar alle drei Diagnosegruppen voneinander signifikant

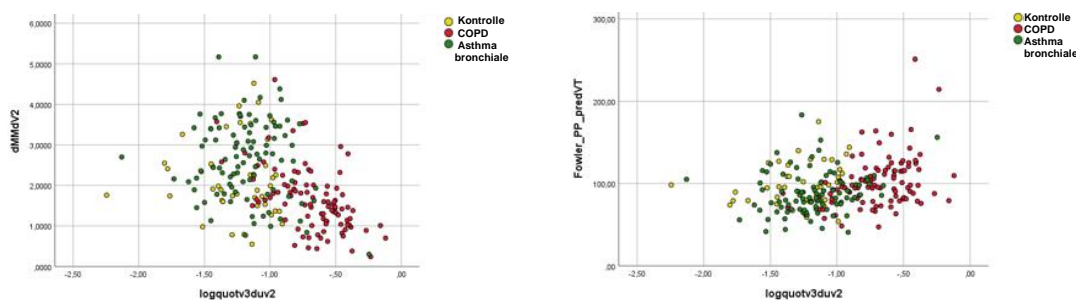
verschieden. Eine Normierung gemäß  $VT^{kap}$  änderte an diesen Unterschieden nichts. Zusätzlich zu dem Quotienten  $dMM/dV3 / dMM/dV2$  wurde sein logarithmisch transformierter Wert ausgewertet, da dieser wesentlich gleichmäßiger verteilt war, im Gegensatz zu der deutlich rechtsschiefen Verteilung von  $dMM/dV3 / dMM/dV2$ . Die Berechtigung dieser Transformation zeigte sich auch darin, dass mit dem logarithmierten Quotienten sich alle drei Diagnosegruppen voneinander unterschieden.

Als zweiter Schritt erfolgte eine schrittweise auswählende Diskriminanzanalyse mit den drei Diagnosegruppen, in die alle Parameter der Kapnovolumetrie mit Ausnahme von  $VT^{kap}$  und AF initial eingingen. Hierbei ergaben sich der Logarithmus von  $dMM/dV3 / dMM/dV2$ ,  $dMM/dV2$ ,  $dMM/dV3$  und der  $VD^{-Fowler}$  (%Soll) als signifikante Vorhersageparameter mit einer Klassifikationswahrscheinlichkeit von 69,5%.

Anzahl n (%)	Kontrolle	COPD	Asthma bronchiale	Gesamt
Kontrollen	27 (62,8)	0 (0)	16 (37,2)	43
COPD	2 (2,1)	81 (83,5)	14 (14,4)	97
Asthma bronchiale	27 (28,1)	13 (13,5)	56 (58,3)	96

**Tab. 4: Klassifikationssicherheit für die Diagnosegruppen: Kontrollkollektiv, Asthma bronchiale und COPD mittels Kapnovolumetrie**

Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 4 dargestellt, ferner in den Abbildungen 12 a) und 12 b) für drei der ausgewählten Parameter veranschaulicht.



a)

b)

**Abb. 12: Differenzierung zwischen COPD (rot), Asthma bronchiale (grün) und Kontrollkollektiv (gelb) bezogen auf:**

**a)  $dMM/dV2$  gegen  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  und**

**b)  $VD^{-Fowler}$  (%Soll) gegen  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$**



Vor allem die Gruppe der COPD -Patienten separierte sich von den beiden anderen Gruppen, wohingegen die Unterteilung zwischen Asthma und COPD zumindest mit den ausgewählten Parametern alleine kaum möglich erschien. Ebenfalls war ersichtlich, dass zumindest der Tendenz nach  $dMM/dV2$  und der normierte  $VD^{Fowler}$  zwischen den Gruppen Kontrolle und Asthma bronchiale verschieden war. Bei Asthmatikern verlief die Steigung der alveolären Mischphase (Phase II) steiler als im Kontrollkollektiv. Zugleich verdeutlicht die Abbildung, dass der Versuch, anhand einzelner Parameter „Cut-Off-Werte“ zu definieren, die für alle Unterscheidungen gleich gut sind, wenig aussichtsreich war. Diese Beobachtung führte dazu, in den folgenden Analysen nach Möglichkeit immer nur zwei Gruppen miteinander zu vergleichen, da hier am ehesten die Möglichkeit bestand mit einzelnen „Cut-Off-Werten“ auszukommen.

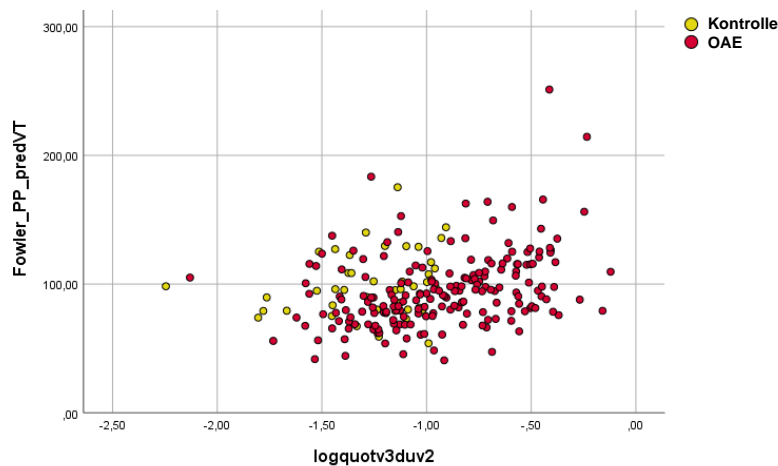
#### 4.3.2. Obstruktive Atemwegserkrankungen gegen Kontrollgruppe

Für die klinische Praxis ist die Frage relevant, mit welcher Sicherheit das Bestehen einer obstruktiven Atemwegserkrankung (OAE) (i.e. Asthma bronchiale oder COPD) mittels Kapnovolumetrie erkannt werden kann. Zu diesem Zweck erfolgte eine separate Diskriminanzanalyse.

In Übereinstimmung mit der Analyse der drei Diagnosegruppen ergaben sich  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  und der normierte  $VD^{Fowler}$  als informative Größen, mit denen eine Klassifikationssicherheit von 71,6% erzielt werden konnte. Hierbei betrugen die Sensitivität 72,5% und die Spezifität 67,4%. Die Ergebnisse sind der Tabelle 5 zu entnehmen. Die beiden Gruppen Asthma bronchiale und COPD werden als OAE zusammengefasst. Die Korrelation wird im Streudiagramm der Abbildung 13 deutlich.

Anzahl n (%)	Kontrollen	OAE	Gesamt
Kontrollen	29 (67,4)	14 (32,6)	43
OAE	53 (27,5)	140 (72,5)	193

**Tab. 5: Trennung von Kollektiv der obstruktiven Atemwegserkrankungen (OAE, i.e. Asthma u. COPD) gegen Kontrollgruppe**



**Abb. 13: Trennung von obstruktiver Atemwegserkrankung (OAE - Asthma und COPD) (rot) gegen Kontrollkollektiv (gelb) über die Parameter  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  sowie  $VD^{Fowler}$  (%Soll)**

Das Hauptproblem der Erkennung obstruktiver Atemwegserkrankungen als solcher geht wesentlich darauf zurück, dass die Gruppe der Asthmatiker überwiegend regelrechte Spirometrien und Ganzkörperplethysmographien zeigte (s. Abbildung 13). Aus diesem Grunde erschienen spezifischere Vergleiche aussichtsreicher. Diese werden im Folgenden dargestellt.

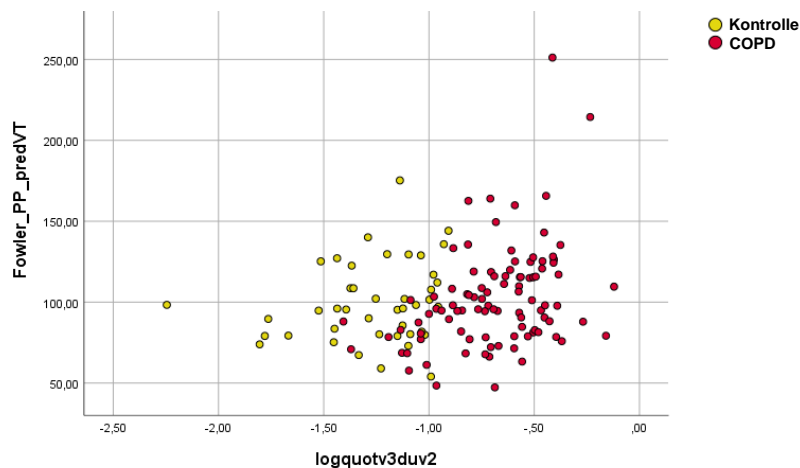
#### 4.3.3. COPD gegen Kontrollgruppe

Patienten mit COPD weisen ein breiteres Spektrum an Atemwegsobstruktion auf als Patienten mit kontrolliertem Asthma bronchiale. Entsprechend konnten sie in der Diskriminanzanalyse mit einer Klassifikationssicherheit von 88,6% von gesunden Kontrollpersonen getrennt werden. Dabei lag die Sensitivität bei 86,6% und die Spezifität bei 93,0% auf der Basis der zwei als informativ identifizierten Parameter  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  sowie dem normierten  $VD^{Fowler}$ .

Diagnose = n (%)	Kontrolle	COPD	Gesamt
Kontrolle	40 (93,0)	3 (7,0)	43
COPD	13 (13,4)	84 (86,6)	97

**Tab. 6: Trennung von COPD gegen Kontrollkollektiv**

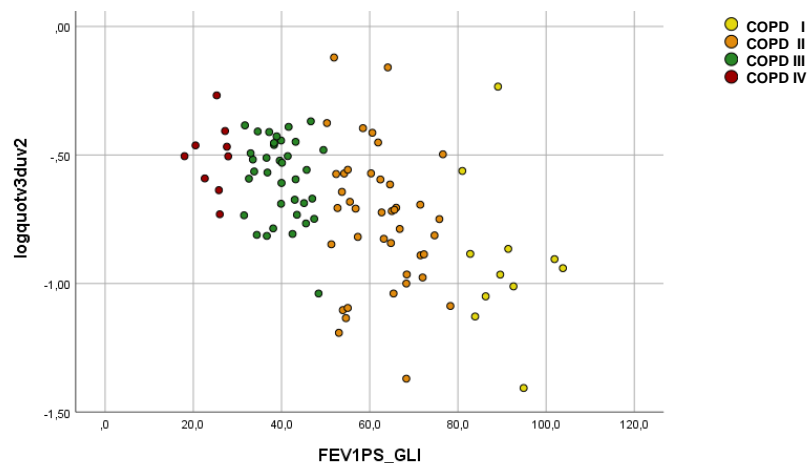
Das Ergebnis ist in Abbildung 14 veranschaulicht, insbesondere die Tatsache, dass gegenüber einem einzelnen „Cut-Off-Wert“ von  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  (der einer Vertikalen entsprechen würde), die Hinzunahme von  $VD^{Fowler}$  (%Soll) die Unterscheidungsfähigkeit verbessert (schräg verlaufende Trennlinie).



**Abb. 14: Differenzierung des Gesamtkollektiv COPD (rot) gegen Kontrollgruppe (gelb) über die Parameter  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  und  $VD^{Fowler}$  (%Soll)**

#### 4.3.4. COPD verschiedener Stadien

Das Spektrum der Patienten mit COPD umfasste alle spirometrischen Stadien von GOLD I - IV. In Abbildung 15 ist  $FEV_1$  (%Soll), das zur Definition der GOLD -Stadien verwendet wird gegen den Parameter  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  aufgetragen, welcher die meiste Information zur Unterscheidung gegenüber dem gesunden Kontrollkollektiv beinhaltet. Die Abbildung macht deutlich, dass eine Diskriminierung der vier Stadien über diesen Parameter aufgrund der breiten Streuung nur schwer möglich ist.



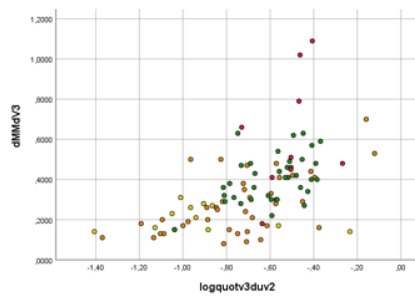
**Abb. 15: Verteilung der COPD Stadien I - IV anhand der Einsekundenkapazität  $FEV_1$  aufgetragen gegen  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$**

Wenn man in der Diskriminanzanalyse versuchte, alle vier spirometrischen Stadien der COPD voneinander zu unterscheiden, war das Ergebnis also unbefriedigend, mit einer Gesamterkennungsrate von lediglich 39,2%. Die Ursache dafür lag hauptsächlich in einer unzulänglichen Trennung zwischen den Stadien COPD I und II sowie III und IV. Aus diesem Grunde wurden in den folgenden Analysen die Stadien I und II sowie die Stadien III und IV zusammengefasst und miteinander verglichen. Hierdurch ergab sich eine Klassifikationsgüte von 75,3% bei einer Sensitivität von 71,1% und einer Spezifität von 78,8%. Die unten stehende Kreuztabelle (Tab. 7) beschreibt die kapnovolumetrische Trennschärfe.

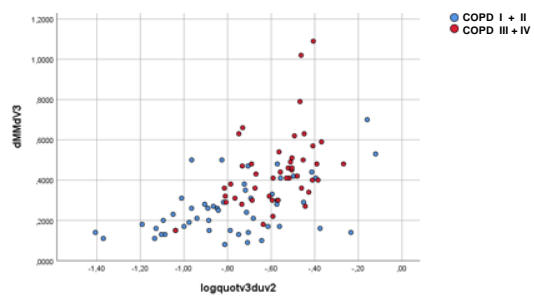
Diagnose = n (%)	COPD I+II	COPD III+IV	Gesamt
COPD I+II (GOLD)	41 (78,8)	11 (21,2)	52
COPD III+IV (GOLD)	13 (28,9)	32 (71,1)	45

**Tab. 7: Trennung von COPD I + II gegen COPD III + IV über den Parameter  $dMM/dV3$**

Dabei verblieb als einziger relevanter Parameter in beiden Analysen die Steigung der alveolären Plateauphase  $dMM/dV3$ .  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  war ebenfalls zwischen den Gruppen verschieden, trug jedoch keine signifikante Zusatzinformation bei. Das Ergebnis der Analysen ist in Abbildung 16 dargestellt.



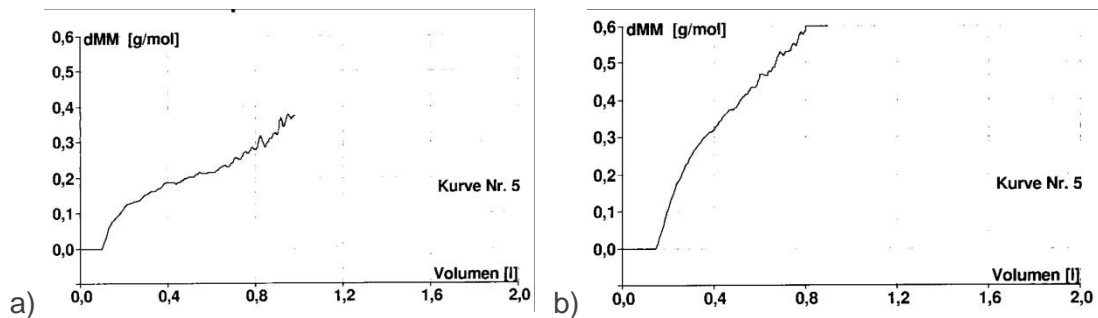
a)



b)

**Abb. 16: Differenzierung der COPD-Stadien bezogen auf:**  
**a) COPD Stadien I (gelb), II (orange), III (grün) und IV (rot) und**  
**b) COPD Stadien I+II (blau) und III+IV (rot)**  
**über  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  gegen  $dMM/dV3$**

Zur Verdeutlichung der Unterschiede sind typische Kapnogramme bei COPD der Stadien II und III in Abbildung 17 gegenübergestellt. Diese Abbildungen illustrieren zum einen die Änderungen der Steigungen vor allem bei schwergradiger COPD und andererseits auch die Schwierigkeit, die Phasen II und III sauber zu trennen. Hierbei erscheint bei schwerer COPD die Phase III besser definierbar als die Phase II; und dies entsprach der Überlegenheit der Parameter, welche mit Phase III zusammenhängen.



**Abb. 17: Kapnogramm bei a) COPD Stadium II und b) COPD Stadium III**

In der klinischen Praxis ist die Erkennung der COPD -Stadien III und IV als neu diagnostizierte Erkrankung allerdings von untergeordneter Bedeutung, im Gegensatz zu den leichteren Stadien I und II. Diese müssen zum Einen gegenüber Asthma bronchiale, zum Anderen gegen nicht-obstruktive Patienten abgesetzt werden. Aus diesem Grund erfolgten Vergleiche der COPD -Stadien I und II mit den Asthmatikern und dem Kontrollkollektiv.

Beim Vergleich der zusammengefassten Gruppe COPD I und II gegenüber dem Kontrollkollektiv zeigten sich  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  und der normierte  $VD^{-Fowler}$  als relevante Parameter, die mit einer Klassifikationssicherheit von 85,3% bei einer Sensitivität von 88,5% und einer Spezifität von 81,4% eine Trennung ermöglichten. Dieses Ergebnis wird in Tabelle 8 und als Punktdiagramm in Abbildung 18 veranschaulicht.

Diagnose = n (%)	Kontrolle	COPD I+II	Gesamt
Kontrolle	35 (81,4)	8 (18,6)	43
COPD I+II	6 (11,5)	46 (88,5)	52

Tab. 8: Trennung von COPD I + II gegen Kontrollkollektiv über die Parameter  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  und  $VD^{-Fowler}$  (%Soll)

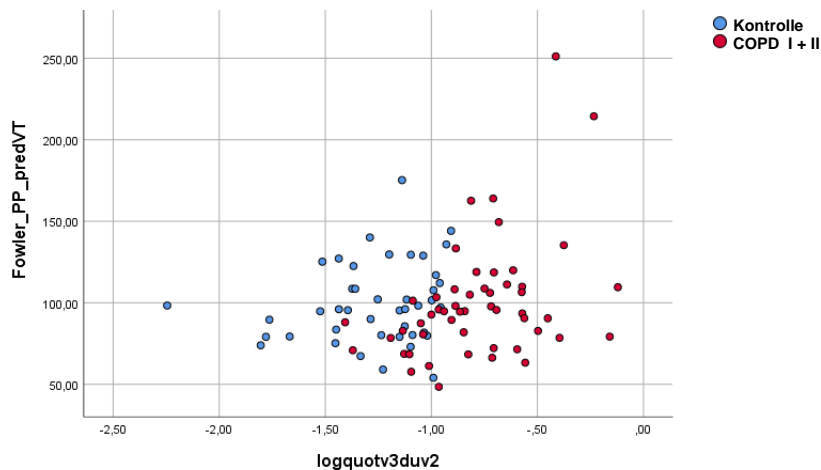
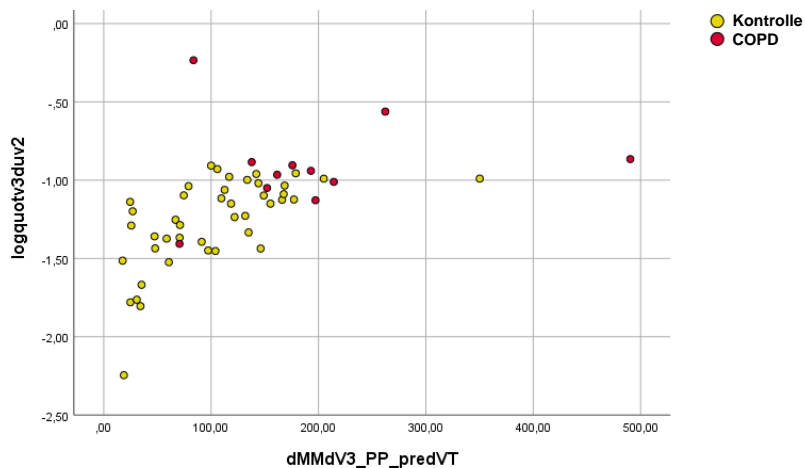


Abb. 18: Trennung von COPD I + II (rot) und Kontrollkollektiv (blau) über die Parameter  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  gegen  $VD^{-Fowler}$  (%Soll)

Die Abbildung veranschaulicht zugleich, dass die Kombination von zwei Parametern zu einer wesentlich besseren Trennung der Gruppen beiträgt als ein „Cut-Off-Wert“ eines einzelnen Parameters.

Eine noch größere diagnostische Herausforderung ist die Erkennung von COPD - Patienten des leichtesten spirometrischen Schweregrades, welcher in dieser Arbeit mit „Stadium I“ bezeichnet ist. Dies gilt umso mehr, als zusätzlich zu dem konventionellen Schweregrad GOLD 1 ( $FEV_1/FVC < 0,7$ ) auch Patienten mit höherem Tiffeneau-Quotienten (früher als GOLD 0 bezeichnet) aufgenommen wurden, sofern ihr  $FEV_1$  bei mindestens 80% Soll lag.



**Abb. 19: Trennung von COPD I (rot) gegen Kontrollkollektiv (gelb) über die Parameter  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  gegen  $dMM/dV3$  (%Soll)**

Abbildung 19 und Tabelle 9 verdeutlichen das Ergebnis. Dabei erwies sich  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  und die „normierte“ Steigung der alveolären Plateauphase  $dMM/dV3$  als aussagekräftig und führten zu einer Klassifikationssicherheit von 74,1% mit einer Sensitivität von 81,8% und einer Spezifität von 72,1%. Die ausgewählten Messgrößen waren anderen Parametern wie  $VD^{-Fowler}$  überlegen. Allerdings ist hierbei zu beachten, dass die Gruppe mit COPD I lediglich 11 Patienten umfasste.

Diagnose = n (%)	Kontrolle	COPD I	Gesamt
Kontrolle	31 (72,1)	12 (27,9)	43
COPD I	2 (18,2)	9 (81,8)	11

**Tab. 9: Trennung von COPD I gegen Kontrollkollektiv über die Parameter  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  und  $VD^{-Fowler}$  (%Soll)**

Zusammenfassend lässt sich sagen: Vor allem über die Steigungsgeraden der alveolären Plateauphase und in der Analyse des Quotienten der beiden Steigungsgeraden ist kapnovolumetrisch eine Trennung der COPD von der Kontrollgruppe sowie eine Unterscheidung zwischen verschiedenen COPD -Stadien möglich. Zur Erzielung einer gleichmäßigeren Verteilung der Messwerte erwies es sich als nützlich, den Logarithmus des Quotienten der Steigungsgeraden zu verwenden. Auch ist für die Unterscheidung der leichteren COPD -Stadien I und II untereinander der  $VD^{-Fowler}$  (%Soll) von Bedeutung. Bemerkenswert erscheint dabei, dass sogar die Gruppe mit COPD -

Stadium I, die keine oder allenfalls geringfügige spirometrische Lungenfunktionseinschränkungen aufweist, innerhalb des statistisch Möglichen gegenüber dem Kontrollkollektiv getrennt werden konnte.

#### **4.3.5. COPD -Phänotypen**

Die COPD gilt als eine Erkrankung welche zwar durch eine weitgehend fixierte Bronchialobstruktion als ein wesentliches Krankheitsmerkmal gekennzeichnet ist, aber dabei verschiedene klinische Erscheinungsformen und auch unterschiedliche Pathomechanismen aufweist. Die einzelnen Phänotypen des Krankheitsbildes sind allerdings oft nicht klar zu trennen und die betroffenen Personen weisen auch meist Charakteristika verschiedener Erscheinungsformen der Erkrankung auf. Die klassischen Phänotypen der COPD stellen dabei einerseits Patienten mit Lungenemphysem gegenüber Patienten mit chronischer Bronchitis dar.

Es wurden in der Untersuchung nicht nur das Gesamtkollektiv und die GOLD - Schweregrade der als COPD klassifizierten Studienteilnehmer untersucht, sondern auch Patienten mit Lungenemphysem sowie Patienten mit Zeichen der chronischen Bronchitis als Subgruppen definiert. Dabei wurde versucht, mögliche lungenfunktionsspezifische und kapnovolumetrische Charakteristika dieser beiden Phänotypen zu finden. Die Vorgehensweise und die Ergebnisse werden in den folgenden beiden Abschnitten beschrieben.

##### **4.3.5.1. COPD mit chronischer Bronchitis**

Zwar zeigt sich eine chronische Bronchitis in den klassischen Lungenfunktionsmethoden nicht in dem Grade wie ein Lungenemphysem; aber gerade deshalb erschien für die Bewertung der Kapnovolumetrie in der Differenzierung obstruktiver Störungen zumindest eine explorative Analyse der Kapnogramme der COPD von Interesse.

COPD -Patienten mit Bronchitis wurden ausschließlich anhand anamnestischer Angaben klassifiziert. Dabei wurde die WHO -Klassifikation der chronischen Bronchitis als diagnostisches Kriterium erfasst:

*„Husten und Auswurf an den meisten Tagen während mindestens drei Monaten in zwei aufeinanderfolgenden Jahren“.*

Eine Varianzanalyse ergab, dass nur für die normierte Steigung  $dMM/dV3$  ein geringfügig signifikanter Unterschied zwischen COPD -Patienten mit Bronchitis (n=37) versus Patienten ohne Bronchitis (n=60) erkennbar war. Eine zuverlässige Zuordnung dieses Phänotyps im Kollektiv der COPD gelang somit kapnovolumetrisch nicht. Aus diesem Grunde wurde auf weiterführende Analysen mit der Gruppe der Bronchitiker verzichtet.



#### 4.3.5.2. COPD und Emphysem

Das Lungenemphysem stellt ein häufiges pathologisch-anatomisches Korrelat der COPD dar. Funktionell ist das Emphysem insbesondere durch eine Lungenüberblähung und eine inhomogene Ventilation gekennzeichnet. Auf der Basis der verfügbaren klinischen Informationen, inklusive Röntgen-Thorax u/o. CT -Thorax wurde jedem Patienten mit COPD ein Schweregrad des Emphysems zugeordnet, beginnend mit 0 (keine Zeichen eines Emphysems) und endend mit 3 (klare Zeichen eines Emphysems). Die Details sind im Kapitel Methoden beschrieben. Zur zusätzlichen Plausibilitätskontrolle erfolgte noch ein Abgleich mit einem rechnerischen „Emphysemscore“ in welchen spirometrische, ganzkörperplethysmographische und Komponenten der Diffusionskapazität einfließen (Kahnert et al., 2018).

Von den insgesamt 97 COPD -Patienten konnten zwei Studienteilnehmer wegen fehlender bzw. nicht aktueller radiomorphologischer Kriterien nicht klassifiziert werden. Die Verteilung der verbleibenden 95 Patienten ist gegenüber den Diagnoseschweregraden in Tabelle 10 dargestellt.

	COPD I	COPD II	COPD III	COPD IV	Gesamt
<b>Emphysem 0 (keine Hinweise)</b>	3	7	1	0	11
<b>Emphysem 1 (geringe Hinweise)</b>	5	15	4	0	24
<b>Emphysem 2 (Hinweise)</b>	3	16	16	1	36
<b>Emphysem 3 (klare Hinweise)</b>	0	2	14	8	24
<b>Gesamt</b>	11	40	35	9	95

**Tab. 10: Tabellarische Auswertung für COPD aller Schweregrade mit radiomorphologischen und lungenfunktionellen Zeichen für Emphysem 0 - 3**

Anhand kapnovolumetrischer Parameter war eine klare Trennung der Emphysemschweregrade 0 - 3 allerdings nicht möglich. Es wurde deshalb eine einfachere Klassifikation gewählt und die Gruppen 0 und 1 als Kategorie „kein Emphysem“ den Gruppen 2 und 3 als Kategorie „Emphysem“ gegenüber gestellt. Die deskriptive statistische Analyse ist in der Tabelle 11 zusammengefasst.

<b>COPD</b>										
<b>Kein Emphysem n = 35</b>					<b>Emphysem n = 60</b>					
<b>Spirometrie</b>	Min.	Max.	MW	± SD	Min.	Max.	MW	± SD	p	
FEV1 (l)	0,77	3,74	1,87	0,78	0,62	3,12	1,27	0,52	< 0,001	
FEV1 (% Soll)	33,5	103,8	65,7	17,5	18,0	101,9	46,7	17,2	< 0,001	
FVC (l)	1,27	5,35	2,83	0,95	1,05	3,98	2,36	0,80	= 0,011	
FVC (% Soll)	43,6	117,8	76,8	15,5	33,1	104,3	66,0	18,3	= 0,04	
Tiffeneau-Index	0,13	0,66	0,40	0,95	0,10	0,54	0,32	0,81	< 0,001	
Tiffeneau (% Soll)	52,3	124,3	85,3	17,1	43,1	106,3	69,8	12,8	< 0,001	
<b>GK-Plethysmographie</b>										
FRC (l)	2,51	6,07	4,08	0,91	3,13	10,00	5,32	1,40	< 0,001	
FRC (% Soll)	82,6	171,8	126,6	21,9	96,3	277,6	164,2	37,9	< 0,001	
RV (l)	1,11	4,95	3,30	0,84	2,16	8,17	4,52	1,36	< 0,001	
RV (% Soll)	55,6	191,7	142,2	28,7	93,9	370,9	191,9	57,2	< 0,001	
TLC (l)	3,99	9,80	6,20	1,38	4,06	10,22	7,05	1,39	= 0,04	
TLC (% Soll)	75,9	141,9	102,7	14,3	80,6	177,7	116,7	18,4	< 0,001	
RV / TLC (%)	21,4	69,8	53,5	9,5	39,5	85,0	63,6	10,9	< 0,001	
R eff (kPa*s/l)	0,06	0,89	0,33	0,22	0,11	1,25	0,52	0,27	= 0,03	
SR eff (kPa*s)	0,20	4,35	1,49	1,00	0,56	9,19	3,03	1,94	< 0,001	
<b>Diffusion</b>										
TLCO SB (mmol/min/kPa)	1,37	9,08	4,76	2,09	1,06	5,87	2,61	1,11	< 0,001	
TLCO SB (%Soll)	21,4	96,6	59,5	19,7	15,8	61,4	33,3	12,6	< 0,001	
KCO (mmol/min/kPa/l)	0,24	1,46	0,92	0,31	0,19	0,99	0,53	0,18	< 0,001	
KCO (% Soll)	16,7	98,6	65,5	20,1	13,5	75,2	38,3	13,5	< 0,001	
VA (l)	3,66	8,29	5,12	1,21	2,12	7,00	4,92	0,99	= 0,404	
VA (% Soll)	62,4	131,5	90,9	14,7	46,2	121,4	87,1	15,6	= 0,276	
<b>Kapnovolumetrie</b>										
Threshold (ml)	53	161	97,6	28,2	49	196	106,3	28,2	= 0,147	
Bohr (ml)	167	643	368,3	124,6	203	642	388,0	108,5	= 0,416	
Fowler (ml)	85	293	166,4	48,6	89	494	193,6	64,9	= 0,032	
dMM/dV2 (g/mol*l)	0,52	4,61	1,89	0,88	0,24	3,55	1,50	0,70	= 0,018	
dMM/dV3 (g/mol*l)	0,08	0,53	0,27	0,13	0,09	1,09	0,40	0,20	= 0,001	
Alpha s2s3 (°)	114	173	136,5	12,83	130	174	148,4	10,32	< 0,001	
dMM/dV3 / dMM/dV2	0,04	0,76	0,17	0,13	0,11	0,69	0,28	0,12	< 0,001	
log dMM/dV3 / dMM/dV2	-1,41	-0,12	-0,85	0,27	-0,98	-0,16	-0,58	0,17	< 0,001	

Tab. 11: Desriptive Statistik des COPD -Kollektivs mit und ohne radiomorphologische sowie lungenfunktionsanalytische Hinweise auf Lungenemphysem

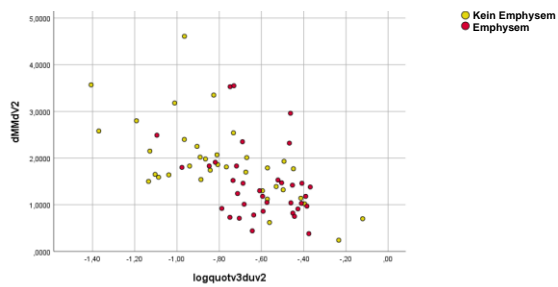
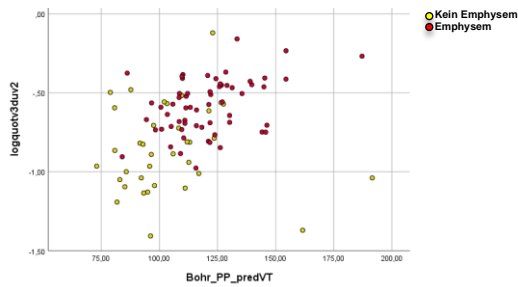
Bei dieser Einteilung ergaben sich sowohl für die erfassten spirometrischen und ganzkörperplethysmographischen Parameter, als auch für die kapnovolumetrischen Messgrößen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Für Emphysem waren alle kapnometrischen Parameter signifikant verschieden mit Ausnahme von  $VD^{-Thre}$ ,

$VD^{Bohr}$  und VA welche jeweils große Streuungen zeigten.  $VD^{Fowler}$  und der  $VD^{Bohr}$  (%Soll) waren bei den Emphysepatienten im Mittel größer, die Steigung der Phase II verlief flacher und die Steigung der Phase III war im Mittel steiler als bei den COPD - Patienten ohne Emphysem. Durch Diskriminanzanalyse wurden  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  und  $VD^{Bohr}$  (%Soll) als aussagekräftigste Parameter ausgewählt. Wie aus Tabelle 12 ersichtlich, war mit den beiden Parametern eine Klassifikationssicherheit von 77,5% möglich. Dabei ergab sich eine Sensitivität von 80,0% bei einer Spezifität von 74,3%.

Vorhergesagte Zugehörigkeit (klinisch radiomorph. Klassifikation)			
Anzahl n (%)	Emphysem 0-1	Emphysem 2-3	Gesamt
<b>Emphysem 0-1 (kein Emphysem)</b>	<b>26 (74,3)</b>	<b>9 (25,7)</b>	<b>35</b>
<b>Emphysem 2-3 (Emphysem)</b>	<b>12 (20,0)</b>	<b>48 (80,0)</b>	<b>60</b>

**Tab. 12: Klinisch radiomorphologische Emphysemklassifikation (vorhergesagte Zugehörigkeit) in Korrelation zu den kapnovolumetrischen Vorhersageparametern  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  und  $VD^{Bohr}$  (%Soll)**

Die zuverlässige Trennung zwischen „Emphysem“ und „Kein Emphysem“ anhand der genannten kapnometrischen Parameter normierter  $VD^{Bohr}$  und  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  ist in Abbildung 20 a) zu erkennen. Zugleich veranschaulicht die Abbildung, dass die Kombination beider Parameter ihrer einzelnen Bewertung überlegen ist. Dies wird darin deutlich, dass die optimale trennende Gerade offenbar schräg statt vertikal oder horizontal verläuft.



a)

b)

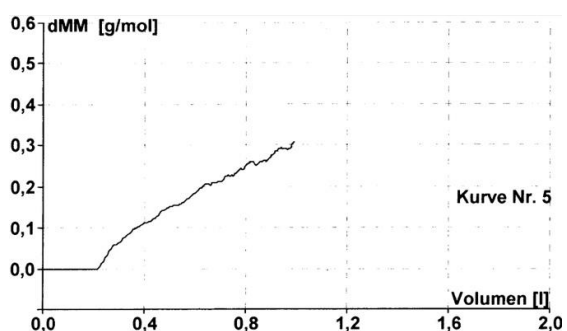
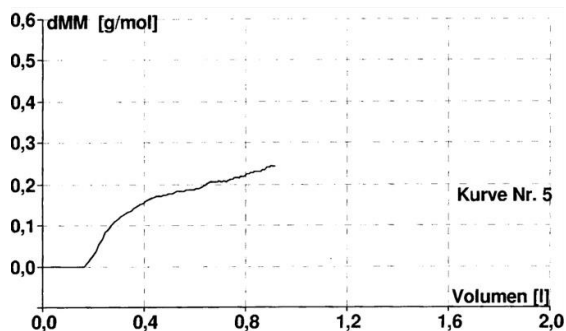
**Abb. 20: Trennung von „Emphysem“ (rot) gegen „kein Emphysem“ (gelb) definiert über**

**a) klinisch/radiologisch/lungenfunktionelle Kriterien und**

**b) rechnerischen „Emphysemscore“.**

**Aufgetragen sind die kapnovolumetrisch ermittelten Vorhersageparameter  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  und  $dMM/dV2$  gegen  $VD^{-Bohr}$  (%Soll)**

Wie die Abbildung 21 zeigt, ist auch anhand des Kapnogramms der typische Unterschied zwischen COPD mit und ohne Emphysem direkt erkennbar.



a)

b)

**Abb. 21: Typisches Kapnogramm bei a) COPD ohne Emphysem und bei b) COPD mit Emphysem. Erkennbar ist der generell bei COPD vergrößerte Totraum und der flachere Verlauf von Phase II. Bei COPD mit Lungenemphysem flacht Phase II weiter ab, und Phase III verläuft steiler.**

Der funktionell bedeutsame Schweregrad eines Lungenemphysems und der damit einhergehende Verlust an Gasaustauschfläche spiegeln sich vor allem in der verbleibenden Diffusionskapazität (gemessen als Transferfaktor an der alveolo-kapillären Membran für CO ( $TLCO_{SB}$ )). Das mögliche Vorliegen eines Lungenemphysems wird auch in der klinischen Praxis nicht nur spirometrisch durch den Grad der Atemwegsobstruktion und die Form der Atemschleife beurteilt bzw. in der Ganzkörperplethysmographie über den Grad der Lungenüberblähung und den Verlauf der

expiratorischen Strömungsbegrenzungen abgeschätzt, sondern auch anhand der Einschränkung der Diffusionskapazität der Lunge über die  $TLCO_{SB}$  taxiert.

Aus einer Publikation (Kahnert et al., 2018) wurde die Berechnung eines Emphysem-scores anhand von Lungenfunktionsdaten übernommen; hierbei wurde die Funktion geringfügig modifiziert, um der Verwendung der neuen GLI -Sollwerte (Stanojevic et al., 2017) Rechnung zu tragen, die in der Originalpublikation noch nicht berücksichtigt werden konnten. In diesem Score spielt der Transferkoeffizient KCO ( $=TLCO_{SB}/VA$ ) die führende Rolle. Da die Lungenfunktionsdaten unvollständig waren, konnte der Score nur bei 72 Patienten errechnet werden. Verwendete man zur Klassifikation „Emphysem“ gegen „Kein Emphysem“ den aus den Lungenfunktionsdaten einschließlich der  $TLCO_{SB}$  errechneten Vorhersagewert für das Vorliegen eines Emphysems, konnten diese 72 Patienten in „Emphysem (Ja)“ und „Emphysem (Nein)“ klassifiziert werden. Die Verteilung der Patienten über die COPD -Stadien ist in Tabelle 13 gezeigt.

	COPD I	COPD II	COPD III	COPD IV	Gesamt
<b>Emphysem ( Nein )</b>	<b>9</b>	<b>18</b>	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>36</b>
<b>Emphysem ( Ja )</b>	<b>0</b>	<b>14</b>	<b>18</b>	<b>4</b>	<b>36</b>
<b>Gesamt</b>	<b>9</b>	<b>32</b>	<b>27</b>	<b>4</b>	<b>72</b>

**Tab. 13: Emphysemklassifikation für COPD I - IV mittels Emphysemscore**

In der Diskriminanzanalyse ergaben sich  $\alpha s_2s_3$  und der Quotient  $dMM/dV_3 / dMM/dV_2$  als signifikante und hochkorrelierte Vorhersagegrößen. Der  $\log dMM/dV_3 / dMM/dV_2$  war dem Winkel  $\alpha s_2s_3$  nur geringfügig unterlegen. Es ergab sich eine Vorhersagewahrscheinlichkeit von 74,2%. Die Sensitivität lag bei 75,0% und die Spezifität bei 72,2% der ausgewählten Fälle. Die Klassifikation der Patienten ist aus Tabelle 14 ersichtlich. Hierbei wurde zur Verdeutlichung neben  $\log dMM/dV_3 / dMM/dV_2$  die Steigung  $dMM/dV_2$  zur Darstellung ausgewählt.

Vorhergesagte Zugehörigkeit (Emphysemscore)			
Anzahl n (%)	Kein Emphysem	Emphysem	Gesamt
Kein Emphysem	26 (72,2)	10 (27,8)	36
Emphysem	9 (25,0)	27 (75,0)	36
Ungruppierte Fälle	14 (56,0)	11 (44,0)	25

**Tab. 14: Vorhergesagte Zugehörigkeit (Emphysemklassifikation) anhand des errechneten Emphysemscore (Zuordnung bei 72 Patienten möglich).**

In der Abbildung 20 b) wird die gefundene Beziehung illustriert und ist den Ergebnissen der klinisch/radiologischen Klassifikation (Abb. 20 a) gegenüber gestellt. Es wird deutlich, dass eine vergleichbar gute Trennung der Merkmale „Emphysem“ und „Kein Emphysem“ mit den verwendeten Methoden gelingt.

Ergänzend sind in Tabelle 15 die Ergebnisse sowohl der klinisch/radiologischen als auch der lungenfunktionsanalytischen Klassifikation einander gegenüber gestellt. Beide Klassifikationen waren nicht deckungsgleich, aber korrelierten gut miteinander.

Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit (klinisch-radiologisch. + Emphysemscore)			
Anzahl n (%)	Kein Emphysem	Emphysem	Gesamt
Kein Emphysem	28 (87,5)	4 (12,5)	32
Emphysem	15 (37,5)	25 (62,5)	40

**Tab. 15: Direkter Vergleich der Vorhersagemethoden „klinisch-radiologisch“ gegen „Emphysemscore“**

Versuchte man diejenigen Patienten, die in beiden „Scores“ als „Emphysematiker“ identifiziert wurden, gegenüber den anderen Patienten abzusetzen, fanden sich keine wesentlichen Veränderungen der als relevant identifizierten Vorhersageparameter und -wahrscheinlichkeiten.

#### **4.3.6. Asthma bronchiale - Identifikation mittels Kapnovolumetrie**

Asthma bronchiale ist definiert als eine Erkrankung mit variabler Bronchialobstruktion und Nachweis einer bronchialen Überempfindlichkeit. Im Gegensatz zur COPD spielen hier entzündlich destruirende Prozesse nur eine untergeordnete Rolle. Beim

kontrollierten Asthma bronchiale ist die Spirometrie in der Regel unauffällig. Der Grad der Asthmakontrolle wird neben den lungenfunktionsanalytischen Ergebnissen zudem über den Grad der Symptomkontrolle erfasst, die das Ausmaß und die Variabilität der rezidivierenden Bronchialobstruktionen widerspiegelt. Die bronchiale Überempfindlichkeit ist Ausdruck einer endobronchialen Entzündung und hat Auswirkungen auf die bronchialen Strömungseigenschaften.

Im Rahmen der Ermittlung relevanter kapnovolumetrischer Parameter bei obstruktiven Atemwegsstörungen ergaben sich Anhaltspunkte dafür, dass kapnovolumetrisch erfassbare Unterschiede zwischen Patienten mit COPD und kontrollierten Asthmatikern auftraten. Zudem legen die Analysen aus Kapitel 4.3.1.1. die Vermutung nahe, dass kapnovolumetrisch auch ein kontrolliertes Asthma von gesunden Probanden differenziert werden kann. Daher wurde im Folgenden zunächst mittels linearer Diskriminanzanalyse untersucht, ob sich ein kontrolliertes Asthma bronchiale über kapnovolumetrische Parameter von COPD und vom Kollektiv Lungengesunder trennen lässt. Im Anschluss wurden die mutmaßlich relevanten Parameter in ihrer diagnostischen Wertigkeit quantifiziert. Die deskriptive Statistik für das Kollektiv mit Asthma bronchiale gegen das Kontrollkollektiv ist in Tabelle 16 zusammen mit den Ergebnissen der statistischen Vergleiche dargestellt.

Unter den spirometrischen Parametern waren  $FEV_1$  und  $FEV_1$  (%Soll) zwischen den beiden Gruppen verschieden. In der Ganzkörperplethysmographie und der  $TLC_{O_{SB}}$  fanden sich keinerlei signifikante Unterschiede. Hingegen waren in der Kapnovolumetrie alle Parameter verschieden mit Ausnahme von  $VD^{-Thre}$  und  $VD^{-Bohr}$ .

	<b>Kontrolle</b>				<b>Asthma bronchiale</b>				
	n = 43				n = 96				
<b>Spirometrie</b>	Min.	Max.	MW	± SD	Min.	Max.	MW	± SD	p
FEV1 (l)	1,90	5,79	3,52	0,93	1,34	6,02	3,18	0,91	= 0,046
FEV1 (% Soll)	70,6	128,4	100,8	11,8	60,7	117,0	94,1	13,4	= 0,006
FVC (l)	2,10	7,41	4,25	1,20	1,68	7,31	3,94	1,10	= 0,136
FVC (% Soll)	69,2	130,2	97,6	13,3	57,7	119,3	93,3	12,0	= 0,067
Tiffeneau-Index	0,6	0,9	0,8	0,1	0,4	1,0	0,8	0,1	= 0,08
Tiffeneau (% Soll)	79,2	124,0	103,3	7,8	44,6	116,7	99,8	10,3	= 0,061
<b>GK-Plethysmographie</b>									
FRC (l)	1,71	6,35	3,59	0,97	1,88	5,76	3,41	0,76	= 0,235
FRC (% Soll)	65,2	175,0	112,8	25,5	67,4	153,4	110,6	19,4	= 0,568
RV (l)	0,46	3,43	2,02	0,74	0,45	4,47	2,06	0,80	= 0,707
RV (% Soll)	33,2	206,6	101,4	31,8	35,0	179,6	106,4	31,1	= 0,386
TLC (l)	3,54	10,18	6,27	1,47	3,96	9,54	6,08	1,21	= 0,427
TLC (% Soll)	69,8	138,7	101,2	15,4	68,4	128,2	100,9	12,7	= 0,974
RV / TLC (%)	10,8	58,7	32,3	11,0	10,2	68,5	34,2	11,6	= 0,362
R eff (kPa*s/l)	0,05	0,37	0,16	0,07	0,06	0,35	0,18	0,07	= 0,094
SR eff (kPa*s)	0,25	1,13	0,62	0,21	0,28	1,93	0,70	0,31	= 0,151
<b>Diffusion</b>									
TLCO SB (mmol/min/kPa)	3,68	14,20	8,09	2,54	3,97	13,97	7,69	2,01	= 0,184
TLCO SB (%Soll)	56,6	129,8	91,8	18,7	48,6	141,5	90,5	16,9	= 0,360
KCO (mmol/min/kPa/l)	0,88	2,01	1,3797	0,2772	0,85	1,97	1,39	0,25	= 0,938
KCO (% Soll)	62,1	115,5	92,1	14,2	59,6	125,4	93,2	13,9	= 0,886
VA (l)	2,81	9,83	5,85	1,45	3,50	10,12	5,54	1,10	= 0,092
VA (% Soll)	45,5	126,9	99,0	16,1	74,4	122,3	96,2	11,2	= 0,071
<b>Kapnovolumetrie</b>									
Threshold (ml)	47	163	93,1	25,8	32	173	86,3	26,2	= 0,147
Bohr (ml)	134	608	328,9	113,4	122	975	297,0	135,7	= 0,416
Fowler (ml)	85	291	177,6	47,1	61	355	155,6	52,8	= 0,032
dMM/dV2 (g/mol*l)	0,55	4,52	2,20	0,95	0,3	5,17	2,64	0,97	= 0,018
dMM/dV3 (g/mol*l)	0,01	0,37	0,14	0,09	0,02	0,59	0,20	0,12	= 0,001
Alpha s2s3 (°)	111	145	125,5	7,91	111	173	125,0	9,85	< 0,001
dMM/dV3 / dMM/dV2	0,01	0,12	0,06	0,03	0,01	0,57	0,08	0,07	< 0,001
log dMM/dV3 / dMM/dV2	-2,25	-0,91	-1,26	0,28	-2,13	-0,25	-1,17	0,27	< 0,001

Tab. 16: Deskriptive Statistik Asthma bronchiale und Kontrollkollektiv

#### 4.3.6.1. Asthma bronchiale gegen Kontrollgruppe

In der vergleichenden Statistik waren die (kontrollierten) Asthmatiker (n=96) vom Kontrollkollektiv (n=43) auch spirometrisch anhand der FEV<sub>1</sub> zu unterscheiden. Kapnovolumetrisch fanden sich signifikante Unterschiede für VD<sup>-Fowler</sup> und die Steigungsparameter dMM/dV2 und dMM/dV3 sowie deren korrespondierende Parameter Alpha s2s3,



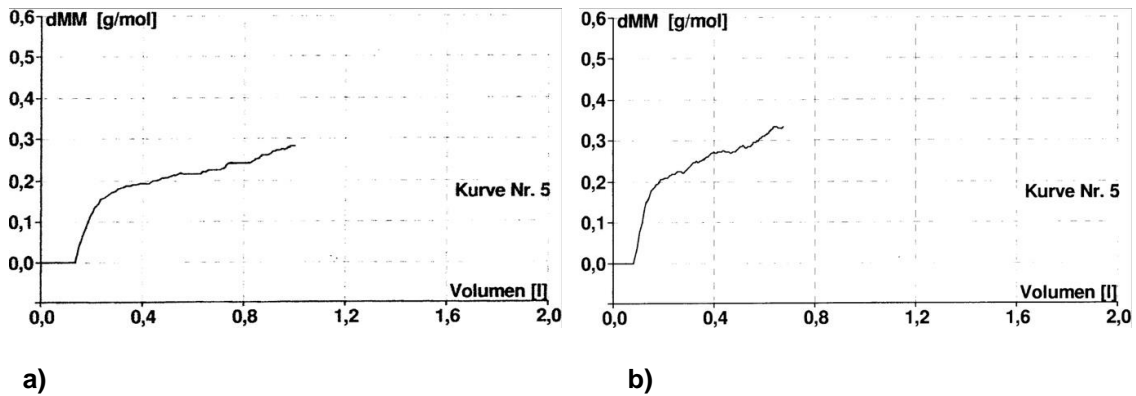
$dMM/dV3$  /  $dMM/dV2$  und  $\log dMM/dV3$  /  $dMM/dV2$ . Mittels Diskriminanzanalyse ließ sich die Steigung der alveolären Plateauphase  $dMM/dV3$  als hauptsächlich aussagekräftiger Parameter mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von 58,3%, bei einer Sensitivität von 52,1% und einer Spezifität von 72,1% ermitteln. Die Werte sind in Tabelle 17 dargestellt.

Diagnose = n (%)	Kontrolle	Asthma bronchiale	Gesamt
Kontrolle	31 (72,1)	12 (27,9)	43
Asthma bronchiale	46 (47,9)	50 (52,1)	96

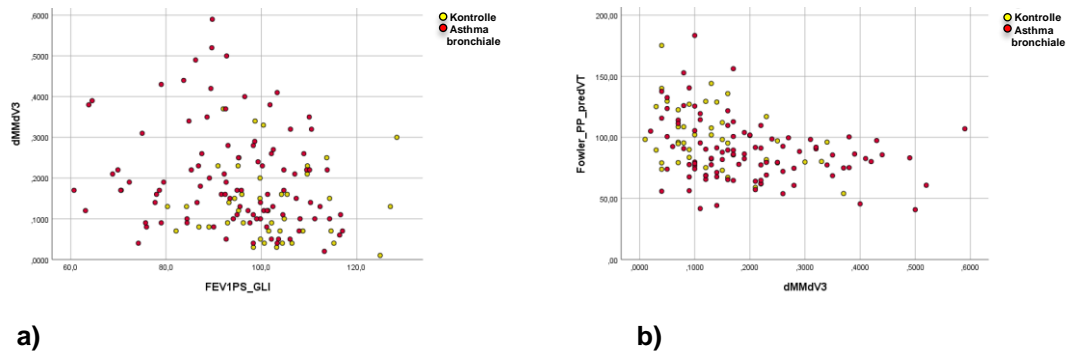
**Tab. 17: Trennung von Asthma bronchiale gegen Kontrollkollektiv über  $dMM/dV3$**

Dieser Parameter war den ebenfalls signifikanten Messgrößen  $VD^{-Fowler}$  und der Steigung in der Mischphase  $dMM/dV2$  überlegen ( $p < 0,05$ ). Wenn man zusätzlich  $FEV_1$  (%Soll) in die Analyse einführte, wurde dieser Parameter ebenfalls als relevant identifiziert, allerdings erst an zweiter Stelle nach der Steigung in der alveolären Plateauphase  $dMM/dV3$ . Zusätzlich spielte als dritter Parameter der normierte  $VD^{-Bohr}$  eine Rolle. Bei Hinzunahme dieser Messgröße steigerte sich die Vorhersagesicherheit geringfügig auf 61,9%. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass in der Kapnovolumetrie mehr Information stecken kann als in der Spirometrie, zumindest was die Erkennung von Patienten mit stabilem Asthma betrifft.

Dies wird anhand der Abbildung 22 anschaulich. Im Vergleich einer normalen Kapnovolumetrie mit dem Kapnogramm eines kontrollierten Asthma bronchiale wird der kleinere Totraum und steilere Verlauf der Phase II erkennbar. Andererseits wird in Abbildung 23 auch die Schwierigkeit deutlich, aufgrund der breiten Überlappung der Parameter die beiden Gruppen zu trennen.



**Abb. 22: Typisches Kapnogramm aus:**  
**a) Kontrollkollektiv und b) (kontrolliertem) Asthma bronchiale.**  
 Deutlich wird der kleinere Totraum und der steilere Verlauf von Phase II und Phase III bei Asthma bronchiale.



**Abb. 23: Trennung von Asthma bronchiale (rot) gegen Kontrollkollektiv (gelb)**  
 mittels: a)  $FEV_1$  (%Soll) und b)  $VD^{Fowler}$  (%Soll)  
 gegen die Steigung der Alveolarphase  $dMM/dV_3$

Ein ähnliches Ergebnis fand sich, wenn entweder der Wert von  $FEV_1$  oder der Tiffeneau-Wert verwendet wurden, um Gruppen mit normaler Lungenfunktion zu definieren (jeweils Z-Score  $> -1,645$ ).

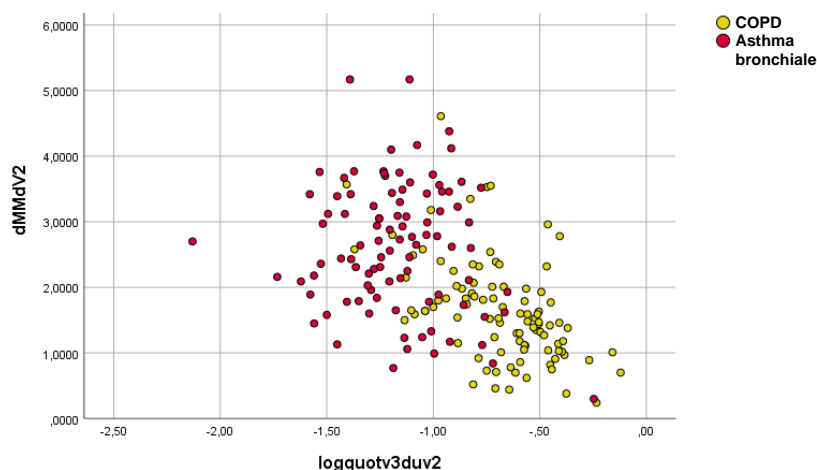
Auch wenn sich die Diagnosegruppen Kontrolle und Asthma bronchiale kapnovolumetrisch insbesondere durch die stärkere Steigung in der alveolären Plateauphase  $dMM/dV_3$  unterschieden, wird deutlich, dass eine verlässliche Trennung der kontrollierten Asthmatiker gegen das Kontrollkollektiv über Kapnovolumetrie dennoch nicht möglich war.

Die Ergebnisse sind aber insofern bemerkenswert, als die Asthmapatienten im Tiffeneau-Wert gegen die Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede zeigten, was bedeutet, dass die unter Ruheatmung erfassten Messgrößen der Kapnovolumetrie den unter forcierter Atmung ermittelten Spirometrieparametern zumindest gleichwertig

waren. Dies bestätigte sich in einer schrittweisen Diskriminanzanalyse, in welcher die Kapnovolumetrieparameter zusammen mit den Spirometriegrößen ausgewertet wurden und welche als trennschärfste Messgröße ebenfalls alleine die kapnovolumetrische Steigung der alveolären Plateauphase  $dMM/dV3$  ermittelte.

#### 4.3.6.2. Asthma bronchiale gegen COPD

Die gesamten als COPD klassifizierten Studienteilnehmer ( $n=97$ ) ließen sich über die Parameter  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  und  $dMM/dV2$  mit 83,9% Vorhersagewahrscheinlichkeit mit einer Sensitivität von 82,5% und einer Spezifität von 85,4% vom Kollektiv der Asthmatiker unterscheiden. Hier ist zu beachten, dass auch ( $n=11$ ) Probanden mit COPD Stadium I, also mit normaler Spirometrie, in die Analyse eingingen.



**Abb. 24: Trennung von Asthma bronchiale (rot ) gegen COPD (Stadien I - IV) (gelb) über die Parameter  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  gegen  $dMM/dV2$**

Die Analyse zeigt, dass eine fixierte Atemwegsobstruktion sich kapnovolumetrisch erfassen lässt (s. Abb. 24). Es war deshalb interessant zu überprüfen, ob auch COPD - Patienten mit nur leichten Lungenfunktionseinschränkungen kapnovolumetrisch von Asthmapatienten unterscheidbar waren. Daher wurde das Gesamtkollektiv der COPD - Stadien I - IV in die Gruppe ohne spirometrisch erkennbare bzw. mit nur geringer Atemwegsobstruktion (entsprechend COPD I+II) und in die Gruppe mit stärkerer, fixierter Obstruktion (entsprechend COPD III+IV) zusammengefasst. Im Folgenden wurde dann die Gruppe der Stadien I+II mit dem Kollektiv der Asthmatiker verglichen. Durch schrittweise Diskriminanzanalyse zeigten sich die Steigungsparameter  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$ ,  $dMM/dV2$  und  $VD^{-Fowler}$  (%Soll) als signifikante Vorhersagegrößen. Unter Verwendung dieser Messgrößen war eine Zuordnung zu Asthma bronchiale

einerseits und „leichter“ COPD (I+II) andererseits mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von 83,1% möglich. Die Sensitivität lag bei 85,4% und die Spezifität bei 78,8%. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 17 ersichtlich.

Diagnose = n (%)	COPD I+II	Asthma bronchiale	Gesamt
COPD I+II	41 (78,8)	11 (21,2)	52
Asthma bronchiale	14 (14,6)	82 (85,4)	96

Tab. 17: Trennung von Asthma bronchiale gegen COPD I + II über  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$ ,  $dMM/dV2$  und  $VD^{-Fowler} (\%Soil)$

Die Trennschärfe der beiden Gruppen, bezogen auf  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  gegen  $dMM/dV2$  wird in Abbildung 25 deutlich.

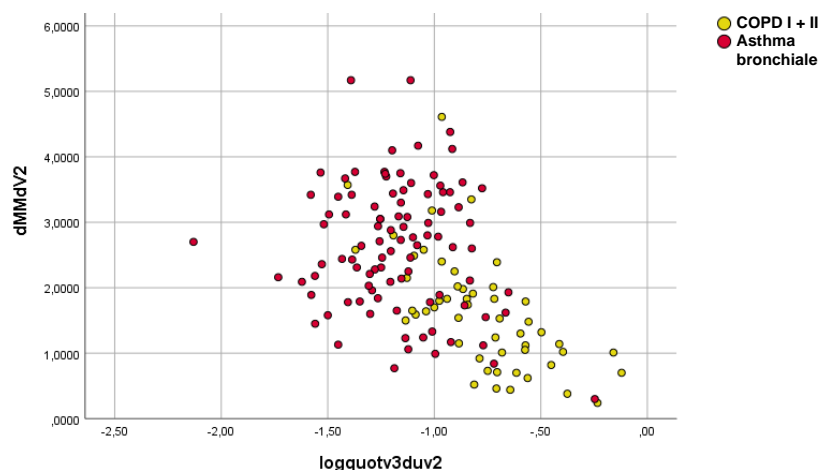


Abb. 25: Trennung von Asthma bronchiale (rot ) gegen COPD I + II (gelb) über  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  gegen  $dMM/dV2$

Auch für COPD-Stadium I wurde ein Vergleich gegen Asthma bronchiale untersucht. Dabei ließ sich über  $dMM/dV3 / dMM/dV2$  eine Trennung der beiden Gruppen mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von 81,3% ermitteln. Einschränkend muss aber bemerkt werden, dass die Sensitivität für COPD bei lediglich 45,5% lag. Auch war die Größe der verglichenen Gruppen mit  $n=11$  COPD I vs.  $n=96$  Asthmatiker sehr unterschiedlich.

#### 4.3.7. Obstruktive Atemwegserkrankungen und Tabakrauchen

Das Tabakrauchen stellt in den westlichen Industriestaaten die Hauptursache für die Entwicklung einer COPD dar (Weißbuch Lunge, 2014). Bei sämtlichen Probanden der durchgeführten Untersuchung wurden die Rauchgewohnheiten erfragt und der Raucherstatus als aktiver Raucher, als Ex -Raucher und als Nie -Raucher erfasst. Es sollte in der Untersuchung überprüft werden, ob kapnovolumetrisch erfassbare Unterschiede in den einzelnen Diagnosegruppen zwischen den Rauchern und den Nichtrauchern bestehen. Die Verteilung des Raucherstatus über die drei Diagnosegruppen ist in Tabelle 18 dargestellt.

Anzahl n (%)	Nieraucher	Raucher	Ex -Raucher	Gesamt
Kontrolle	28 (65,1)	8 (18,6)	7 (16,3)	43
Asthma bronchiale	67 (69,8)	9 (9,4)	20 (20,8)	96
COPD	1 (1,0)	22 (22,7)	74 (76,3)	97
Gesamt	96 (40,7)	39 (16,5)	101 (42,8)	236

Tab. 18: Raucherstatus der Diagnosegruppen

##### 4.3.7.1. Kontrollkollektiv und Tabakrauchen

Unter den als lungengesundes Kontrollkollektiv (n=43) erfassten Probanden waren insgesamt 8 Raucher und 7 Ex -Raucher mit  $\geq 10$  pack years. Wenn die Raucher und Ex -Raucher zusammengefasst wurden, waren sie mithilfe der spirometrischen Parameter nicht von den Nichtrauchern zu unterscheiden ( $p > 0,5$ ), während sich in den kapnovolumetrischen Parametern für  $VD^{-Thre}$  und  $VD^{-Bohr}$  tendenziell Unterschiede ergaben ( $p = 0,057$  bzw.  $p = 0,065$ ).

##### 4.3.7.2. Asthma bronchiale und Tabakrauchen

Führte man für die Patienten mit Asthma bronchiale eine analoge Analyse wie für das Kontrollkollektiv durch, fanden sich statistisch signifikante Unterschiede der Aktiv- und Ex -Raucher gegenüber den Nichtrauchern in  $FEV_1$  (%Soll) ( $p = 0,044$ ) und dem  $VD^{-Bohr}$  ( $p = 0,024$ ). Kapnovolumetrisch waren die beiden Gruppen allerdings nicht zu trennen.

##### 4.3.7.3. COPD sowie COPD gegen asymptotische Raucher

Das Kollektiv der COPD -Patienten waren erkrankungsbedingt fast ausschließlich Raucher oder Ex -Raucher (n=96). Die Verteilung des Raucherstatus über die Schweregrade ist in Tabelle 19 dargestellt.

Anzahl n (%)	COPD I	COPD II	COPD III	COPD IV	Gesamt
Raucher	4 (36,4)	10 (25,0)	4 (11,1)	4 (44,4)	22 (22,9)
Ex -Raucher	7 (63,6)	30 (75,0)	32 (88,9)	5 (55,6)	74 (77,1)
Gesamt	11	40	36	9	96

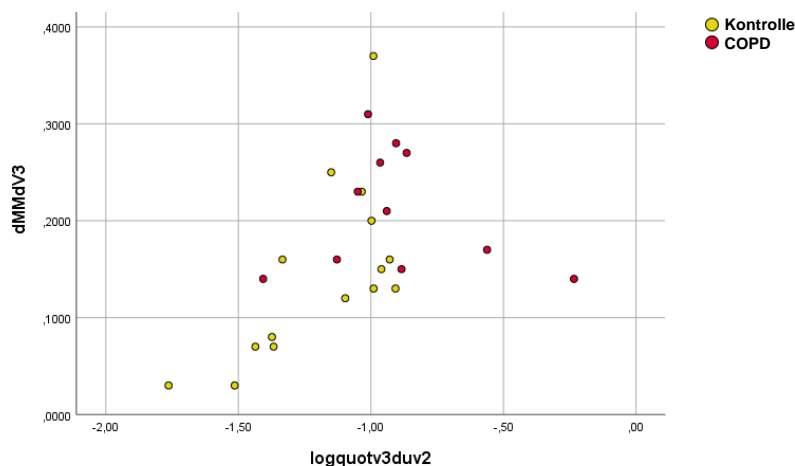
**Tab. 19: Raucherstatus der COPD -Patienten**

Verglich man alle noch rauchenden COPD -Patienten (n=22) mit den Ex -Rauchern (n=74), ergab sich weder über die erfassten Lungenfunktionsparameter noch kapnovolumetrisch ein statistisch signifikanter Unterschied; nur für den Tiffeneau-Quotienten (%Soll) zeigte sich tendenziell ein Unterschied (p=0,058).

Wenn man die Ex -Raucher des Kontrollkollektivs (n=7) mit den Ex -Rauchern des Kollektivs COPD I (n=7) verglich, so ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, zweifelsohne auch aufgrund der niedrigen Fallzahlen. Allerdings fanden sich signifikante Unterschiede, wenn die beiden Gruppen unter Einschluss sowohl der Nichtraucher als auch der Ex -Raucher miteinander verglichen wurden; diese betrafen, FEV<sub>1</sub> (%Soll), den Quotienten  $dMM/dV3 / dMM/dV2$  und den Winkel Alpha s2s3 (jeweils p<0,05).

Aus dem Gesamtkollektiv der Probanden wurden noch isoliert die aktiven und Ex -Raucher der Kontrollgruppe betrachtet und mit den COPD I -Patienten verglichen.

In den Lungenfunktionsgrößen waren für FEV<sub>1</sub>, Tiffeneau, TLCO<sub>SB</sub> (%Soll), KCO (%Soll), SR<sub>eff</sub> Unterschiede in den beiden Gruppen erkennbar (jeweils p<0,05). In der Kapnovolumetrie fanden sich für den Quotienten  $dMM/dV3 / dMM/dV2$  und seinen Logarithmus sowie grenzwertig für die Steigung der alveolären Plateauphase  $dMM/dV3$  signifikante Unterschiede. Die Beziehung zwischen dem  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  und der Steigung in Phase III wird in Abbildung 26 dargestellt.



**Abb. 26: Raucher und Ex-Raucher mit COPD I (rot) gegen Kontrollkollektiv (gelb) dargestellt über die Steigungsparameter  $dMM/dV3$  gegen  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$**

Bedingt durch die geringe Fallzahl (Raucher + Ex -Raucher im Kontrollkollektiv (n=15) und COPD I (n=11)) sind die Ergebnisse allerdings lediglich hinweisgebend. Ob eine zuverlässige Trennung der Gruppen über Kapnovolumetrie möglich ist, kann nicht abschließend beurteilt werden.

Vergleich man das Kontrollkollektiv mit den COPD -Schweregraden I und II, wiederum für Aktive und Ex -Raucher zusammengefasst, so ergaben sich hochsignifikante Unterschiede (jeweils  $p < 0,001$ ) ähnlich wie für  $dMM/dV3$ , den Quotienten  $dMM/dV3 / dMM/dV2$  sowie für den Winkel Alpha (jeweils  $p \leq 0,003$ ). Dies legt nahe, dass auch die für Schweregrad COPD I erhaltenen Daten trotz der kleinen Fallzahl konsistent waren.

#### **4.4. Korrelation von Parametern der Spirometrie und der Ganzkörperplethysmographie zur Kapnovolumetrie**

Die Spirometrie und mit Einschränkungen auch die Ganzkörperplethysmographie stellen die am besten standardisierten lungenfunktionsanalytischen Untersuchungen dar. Die dabei ermittelten Volumen- und dynamischen Strömungsparameter sind in ihrer diagnostischen Wertigkeit gut charakterisiert. Deshalb war es interessant zu prüfen, ob kapnovolumetrische Messgrößen, die wie gezeigt, ihrerseits auch eine treffsichere diagnostische Aussage möglich machen, mit spirometrischen und ganzkörperplethysmographischen Parametern korrelieren.

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung erfolgten in direktem Zusammenhang mit den kapnovolumetrischen Messungen auch jeweils eine Spirometrie und eine Ganzkörperplethysmographie. Durch den geringen zeitlichen Abstand zwischen den einzelnen Untersuchungsabläufen sollten mögliche erkrankungsbedingte Schwankungen oder auch tageszeitliche Einflüsse auf die Testergebnisse vermieden werden und einen möglichst unmittelbaren Vergleich der Resultate der angewandten Lungenfunktionsmessungen ermöglichen. Dabei sollte die Frage beantwortet werden, ob und ggf. welche Messgrößen der konventionellen Lungenfunktionsdiagnostik mit den Parametern der Kapnovolumetrie korrelieren. Dies geschah aufgeschlüsselt für die Diagnosegruppen Asthma bronchiale, COPD und für das lungengesunde Kontrollkollektiv.

#### **4.4.1. Analyse der Lungengesunden**

Für die Parameter  $FEV_1$  und FVC ließen sich mittels Regressionsanalyse keine Korrelationen zu kapnometrischen Parametern ermitteln. Dies verwundert nicht, denn es war zu erwarten, dass die spirometrischen und kapnometrischen Messwerte bei Lungengesunden methodisch voneinander unabhängige Parameter messen, die zudem nur eine geringe Streuung zeigen sollten. Ob dies bei den oben definierten obstruktiven Störungen zutraf, wurde im Folgenden untersucht.

#### **4.4.2. Obstruktive Atemwegserkrankungen, gesamt**

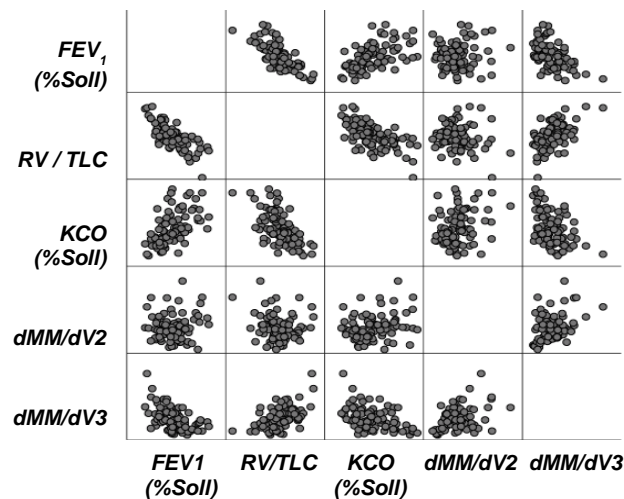
Zunächst wurde mittels Regressionsanalyse versucht, in der gesamten Gruppe der Probanden mit obstruktiven Atemwegsstörungen (OAE) (Asthma bronchiale und COPD aller Stadien) eine Korrelation zu den kapnovolumetrischen Messwerten zu finden. Es fanden sich signifikante Korrelationen (jeweils  $p < 0,05$ ) von  $FEV_1$  (%Soll) zu  $dMM/dV_2$ ,  $dMM/dV_3$  und  $\log dMM/dV_3 / dMM/dV_2$ , sowie von FVC (%Soll) zu  $dMM/dV_2$  und  $dMM/dV_3$ .

#### **4.4.3. COPD - Lungenfunktion und Kapnovolumetrie**

Um bei der Vielzahl möglicher Beziehungen die Übersicht zu behalten, wurden die Analysen auf die Lungenfunktionsparameter  $FEV_1$  (%Soll) als Maß der Obstruktion, RV/TLC als Maß der Lungenüberblähung und KCO (%Soll) als Maß des Gastransportes begrenzt. Auf Seiten der Kapnovolumetrie wurden  $dMM/dV_2$ ,  $dMM/dV_3$  und die normierten  $VD^{Bohr}$  und  $VD^{Fowler}$  herangezogen. Für  $dMM/dV_2$  und  $dMM/dV_3$  sind die Korrelationen mit den drei Lungenfunktionsmessgrößen in Abbildung 27 dargestellt. Unter den Lungenfunktionsgrößen wurde  $FEV_1$  statt des Atemwegswiderstandes



ausgewertet, obgleich letzterer wie die Kapnovolumetrie unter Ruheatmung erfasst wird, da Voranalysen gezeigt hatten, dass eine relativ hohe Streuung des (nach oben unbegrenzten) Atemwegswiderstandes die Ergebnisse für diesen Parameter nicht positiv im Vergleich zu  $FEV_1$  beeinflusste. Aus diesem Grunde wurde der klinisch breiter verfügbare Parameter  $FEV_1$  gewählt.

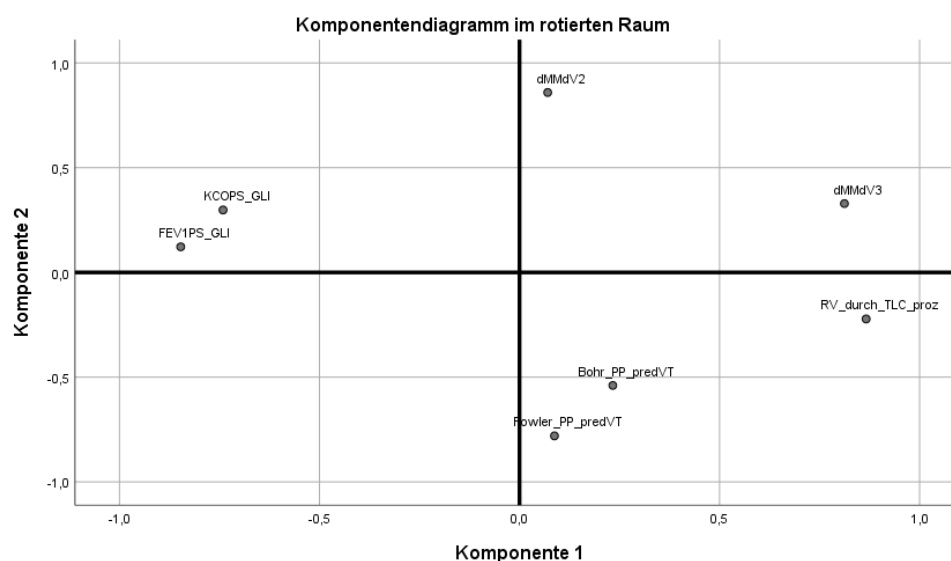


**Abb. 27: Streudiagramm-Matrix für COPD mit den Lungenfunktionsparametern  $FEV_1$  (%Soll), RV/TLC, KCO (%Soll) sowie den Kapnovolumetriemessgrößen dMM/dV2 und dMM/dV3**

Diese Graphik illustriert zum Einen die Korrelation der Lungenfunktionsmessgrößen miteinander, zum Anderen die Tatsache, dass nur dMM/dV3, nicht aber dMM/dV2 mit den Lungenfunktionsgrößen korrelierte. Dieses Ergebnis wurde unterstrichen durch eine explorative Faktorenanalyse (Hauptkomponentenmethode), in die zusätzlich die normierten Totraumvolumina eingingen.

Die Faktorenanalyse stellt ein Verfahren der Dimensionsreduktion dar, indem sie versucht, Gruppen von Variablen zu identifizieren, die miteinander möglichst hoch korreliert sind, nicht hingegen mit den Variablen anderer Gruppen. Die so definierten Gruppen werden durch sogenannte Faktoren (latente Variablen) repräsentiert, und der Grad des Zusammenhangs einer Variablen mit einem Faktor wird durch eine sogenannte Faktorladung ausgedrückt; diese Faktorladung drückt die Korrelation der beobachteten Variablen mit der latenten Variablen aus. Optimal ist es demnach, wenn eine Variable auf genau einen Faktor eine relativ hohe Ladung (Absolutwert nahe 1) aufweist, auf alle anderen Faktoren hingegen Ladungen nahe Null.

Bei der Analyse der Patienten mit COPD fanden sich zwei Faktoren, die zusammen 66,3% der Varianz erklärten. Auf den ersten dieser Faktoren luden die drei Lungenfunktionsmessgrößen  $FEV_1$  (%Soll), RV/TLC und KCO (%Soll) zusammen mit  $dMM/dV3$ ; nicht hingegen die anderen kapnovolumetrischen Parameter. Diese luden auf den zweiten Faktor, der umgekehrt nur vernachlässigbare Ladungen der Lungenfunktionsmessgrößen aufwies. Diese relativ klare Separierung zwischen den beiden Gruppen bzw. Faktorladungen ist in Abbildung 28 verdeutlicht. In jedem Fall wird aus diesen Daten klar, dass  $dMM/dV3$  diejenige Messgröße der Kapnovolumetrie darstellt, die bei Patienten mit COPD am ehesten mit Lungenfunktionsgrößen zusammenhängt.



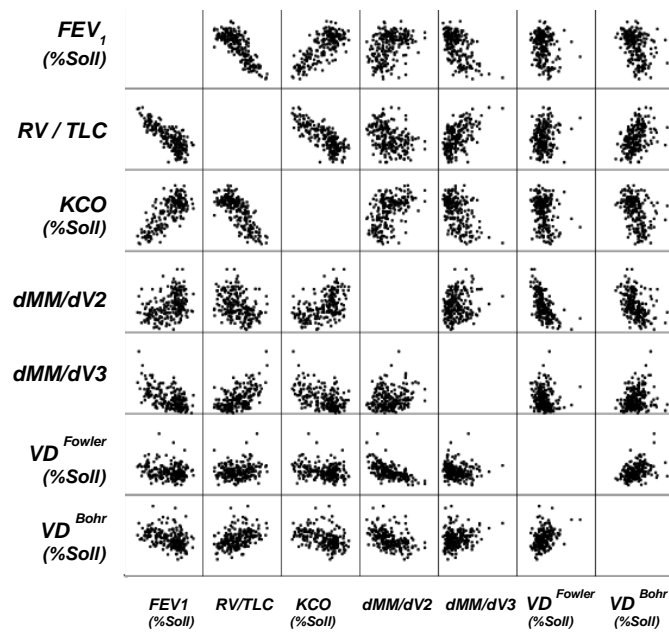
**Abb. 28:** Diagramm der Faktorladungen bei Patienten mit COPD. Ideal ist es, wenn sich die Faktorladungen für die Variablen möglichst nahe an einer der Achsen, und zwar in der Nähe von +1 oder -1 befinden. Die in der Abbildung dargestellte Separierung kann als zufriedenstellend gelten.

#### 4.4.4. Gesamtkollektiv – Lungenfunktion und Kapnovolumetrie

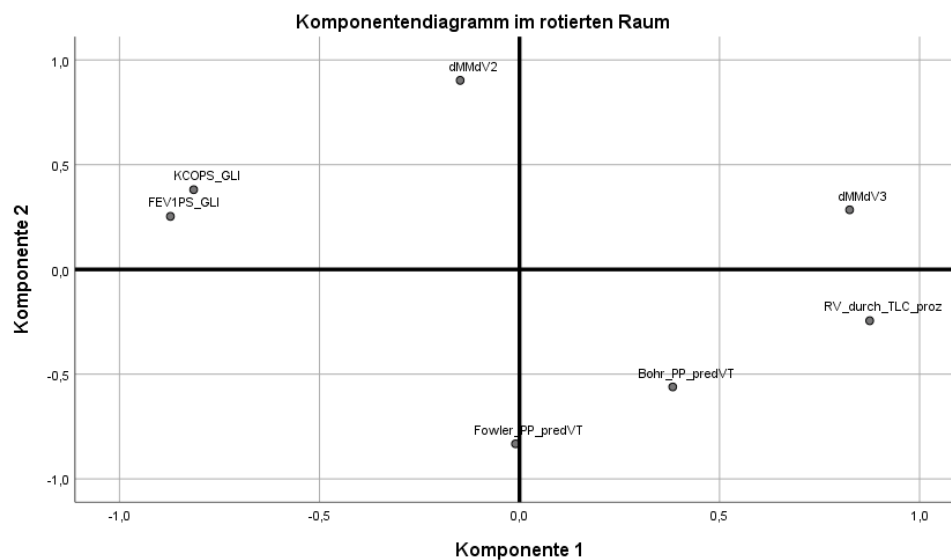
Eine dem Kapitel 4.4.3. analoge Faktorenanalyse der Beziehungen zwischen Lungenfunktion und kapnovolumetrischen Parametern ergab bei den Patienten mit Asthma bronchiale kein klares, eindeutig interpretierbares Ergebnis im Unterschied zur COPD. Dies war auf die Tatsache zurückzuführen, dass das Spektrum der Variation innerhalb der Parameter beim Asthma wesentlich kleiner war als bei der COPD.

Um analog obigem Ergebnis für die COPD ein Bild für die Gesamtgruppe zu erhalten, folgten ebenfalls eine Korrelations- und Faktorenanalyse mit dem Gesamtkollektiv. Das Muster der Korrelationen ist in Abbildung 29 und die Faktorladungen der ausgewählten

Parameter in Abbildung 30 dargestellt. Es wird deutlich, dass einerseits die Lungenfunktionsgrößen untereinander korrelierten, andererseits die kapnovolumetrischen Größen miteinander korrelierten, jedoch auch Beziehungen zwischen beiden Gruppen bestanden, vor allem bezüglich der Steigung in der alveolären Plateauphase  $dMM/dV_3$ .



**Abb. 29: Streudiagramm-Matrix des Gesamtkollektivs mit den Lungenfunktionsparametern  $FEV_1$  (%Soll), RV/TLC, KCO (%Soll) sowie den Kapnovolumetriemessgrößen dMM/dV2 und dMM/dV3 mit den normierten Totraumvolumina  $VD^{Fowler}$  und  $VD^{Bohr}$**



**Abb. 30: Diagramm der Faktorladungen beim Gesamtkollektiv. Mit Ausnahme von  $VD^{Bohr}$  (%Soll) kann die in der Abbildung dargestellte Separierung als zufriedenstellend gelten.**

## 4.5. Validierung der Ergebnisse

Die in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen Resultate machten deutlich, dass die mit dem *SpiroScout*<sup>®</sup> durchgeführten kapnovolumetrischen Messungen im untersuchten Kollektiv eine verlässliche Aussage zum Vorliegen einer Atemwegsobstruktion ermöglichen. Zur Überprüfung der wesentlichen Ergebnisse wurden zusätzliche Messdaten aus pneumologischen Praxen in Berlin (n=53) und Stuttgart (n=101) analysiert, die von den Kollegen Dr. Franke, Berlin und Dr. Heimann, Stuttgart zur Verfügung gestellt wurden, und die Resultate mit den Ergebnissen des Starnberger Kollektivs verglichen. Allerdings waren die verfügbaren Daten bezüglich der Lungenfunktion nicht ganz vollständig. Die Diagnosen dieser Patienten erfolgten seitens der Kollegen nach üblichen klinischen Kriterien. Wenn die bezüglich Kapnovolumetrie und Spirometrie vollständigen Datensätze nach den für das Starnberger Kollektiv festgelegten Einschlusskriterien gefiltert wurden, kamen 67 Datensätze aus Stuttgart und 42 Datensätze aus Berlin zur Auswertung, d.h. gemeinsam mit dem endgültigen Starnberger Kollektiv insgesamt 339 Datensätze. Aus Tabelle 20 wird die Verteilung der ausgewählten Datensätze deutlich.

Ausgewählte Datensätze für die Analyse			
	Einschlusskriterien <u>nicht</u> erfüllt	Einschlusskriterien erfüllt	Gesamt
<b>Starnberg</b>	<b>21</b>	<b>236</b>	<b>257</b>
<b>Stuttgart</b>	<b>34</b>	<b>67</b>	<b>101</b>
<b>Berlin</b>	<b>18</b>	<b>35</b>	<b>53</b>
<b>Summe</b>	<b>75</b>	<b>338</b>	<b>411</b>

**Tab. 20: Patientendatensätze aus den verschiedenen Studienkollektiven**

Die Tabelle 21 zeigt die Aufteilung der ausgewählten Datensätze auf die drei Diagnosegruppen. Dabei wird deutlich, dass sich sowohl das Stuttgarter, als auch das Berliner Studienkollektiv überwiegend aus COPD -Patienten zusammensetzte, während die Patienten mit Asthma bronchiale und die Kontrollpatienten im Vergleich zum Starnberger Studienkollektiv unterrepräsentiert waren.

	Kontrolle	COPD	Asthma	Gesamt
<b>Starnberg</b>	<b>43</b>	<b>97</b>	<b>96</b>	<b>236</b>
<b>Stuttgart</b>	<b>8</b>	<b>51</b>	<b>8</b>	<b>67</b>
<b>Berlin</b>	<b>5</b>	<b>23</b>	<b>7</b>	<b>35</b>
<b>Gesamt</b>	<b>66</b>	<b>171</b>	<b>111</b>	<b>338</b>

**Tab. 21: Verteilung der Diagnosen in den drei Studienkollektiven**

Um die zentrale Fragestellung zu klären, ob sich auch anhand der Stuttgarter und Berliner Datensätze kapnovolumetrisch eine Atemwegsobstruktion erkennen lässt und die dabei als relevant erkannten Parameter mit denen des Starnberger Kollektivs vergleichbar waren, erfolgten zunächst Mittelwertvergleiche der Kapnovolumetrie-parameter. Aufgrund der kleinen Asthma- und Kontrollkollektive in der Stuttgarter und Berliner Studiengruppe wurden für die Vergleiche die Kontrollpatienten (Stuttgart n=8; Berlin n=5 und die (kontrollierten) Asthmatiker (Stuttgart n=8; Berlin n=7) als spirometrisch nichtobstruktive Gruppe (n=28) zusammengefasst und der Gruppe der Patienten mit COPD (n=74) gegenüber gestellt.

Im Mittelwertvergleich der Kapnovolumetriemessgrößen zeigten sich hochsignifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen für die Steigungsparameter  $dMM/dV3$ ,  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  und Alpha s2s3 (jeweils  $p < 0,001$ ). Die Totraumvolumina  $VD^{Bohr}$  und  $VD^{Thre}$  wiesen keine Unterschiede zwischen den Gruppen auf, während sich für  $VD^{Fowler}$  eine Unterscheidbarkeit andeutete ( $p = 0,069$ ). Unter Verwendung von  $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$  wurden in einer Diskriminanzanalyse 78,4% der Fälle mit einer Sensitivität von 83,8% und einer Spezifität von 64,3% als entweder COPD oder Asthma/Kontrolle richtig klassifiziert, wie in Tabelle 22 verdeutlicht.

	Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		
Anzahl n (%)	Asthma/Kontrolle	COPD	Gesamt
<b>Asthma/Kontrolle</b>	<b>18 (64,3)</b>	<b>10 (35,7)</b>	<b>28</b>
<b>COPD</b>	<b>12 (16,2)</b>	<b>62 (83,8)</b>	<b>74</b>

**Tab. 22: Klassifikationssicherheit COPD gegen Asthma/Kontrolle im Patientenkollektiv Stuttgart und Berlin**

Wenn man in analoger Weise mittels Diskriminanzanalyse im Starnberger Studienkollektiv die am besten trennenden Parameter zwischen COPD und Asthma/Kontrollgruppe ermittelte, ergab sich ein übereinstimmendes Ergebnis. Allerdings zeigten sich

neben dem Quotienten der Steigungen  $dMM/dV3 / dMM/dV2$  auch die Steigungsparameter  $dMM/dV2$  und  $dMM/dV3$  sowie  $VD^{Thre}$  als hochsignifikante Messgrößen, um die Gruppen COPD und Asthma/Kontrolle zu trennen (jeweils  $p < 0,001$ ). Die alleinige Auswahl von  $dMM/dV3 / dMM/dV2$  analog der Analyse der Stuttgarter und Berliner Messergebnisse führte zu einer Klassifikationssicherheit von 84,7% bei einer Sensitivität von 83,5% und einer Spezifität von 85,6%. Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 dargestellt.

	<b>Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit</b>		
<b>Anzahl n (%)</b>	<b>Asthma/Kontrolle</b>	<b>COPD</b>	<b>Gesamt</b>
<b>Asthma/Kontrolle</b>	<b>119 (85,6)</b>	<b>20 (14,4)</b>	<b>139</b>
<b>COPD</b>	<b>16 (16,5)</b>	<b>81 (83,5)</b>	<b>97</b>

**Tab. 23: Klassifikationssicherheit COPD gegen Asthma/Kontrolle im Patientenkollektiv Starnberg (analog Stuttgart /Berlin)**

Die Ergebnisse aus dem Kollektiv der Stuttgarter und der Berliner Daten sind im Vergleich zu den Ergebnissen im Starnberger Kollektiv konsistent und unterstreichen somit die Verlässlichkeit der durchgeführten Messungen.

## **5. Diskussion und Ausblick**

### **5.1. Hintergrund und Hauptergebnis**

Die vorliegende Arbeit konnte anhand einer ausführlichen Analyse zeigen, dass unter den Bedingungen der klinischen Praxis die Analyse des Kapnogramms in der Lage ist, das Vorhandensein einer Atemwegsobstruktion insbesondere bei Patienten mit COPD mit einer Sicherheit von annähernd 90% zu erkennen. Dieser Wert erscheint hoch genug, um den zusätzlichen Messaufwand zu rechtfertigen, der alleine in einer wenig mit arbeitsabhängigen Messung der Ruheatmung über weniger als 1 Minute besteht. Somit hat dieses Verfahren ein diagnostisches Potential in der Breitenanwendung außerhalb der Pneumologie.

In der klinischen Routine stellen die Spirometrie und in pneumologischen Fach-einrichtungen auch die Ganzkörperplethysmographie verbreitete und standardisierte Methoden der Lungenfunktion dar, die in der Diagnostik und der Therapieüberwachung obstruktiver Atemwegserkrankungen einen wichtigen Stellenwert einnehmen. Die Durchführung der Untersuchungen erfordert einerseits eine gute Mitarbeitsfähigkeit des zu Untersuchenden, andererseits Expertise und Erfahrung des Untersuchers, um verlässliche und reproduzierbare Messergebnisse zu generieren. Dies gilt im besonderen Maße, da in der klinischen Routine in der Regel mit Patienten zu rechnen ist, die in der Durchführung der Messmanöver, anders als in klinischen Studien, nicht geübt sind. Die Anwendung der genannten Untersuchungsverfahren stößt in der klinischen Praxis deshalb nicht selten an ihre Grenzen. Aus diesem Grunde ist die Etablierung mit arbeitsunabhängiger Untersuchungsmethoden in der medizinischen Versorgung wünschenswert. Sofern solche Methoden hinreichend aussagekräftig sind, können sie zweifellos einen Fortschritt in der Diagnostik von Atemwegserkrankungen darstellen. Die Kapnovolumetrie ist prinzipiell eine derartige mit arbeitsunabhängige Methode, die zudem auch für den Untersucher leicht zu erlernen ist und keine aufwendige Qualifikation erfordert.

In der Tat ist bekannt, dass kapnovolumetrisch insbesondere obstruktive Atemwegserkrankungen wie die COPD und das Lungenemphysem, aber auch das Asthma bronchiale charakterisiert werden können (You et al., 1996; Kars et al., 1997).

Die publizierten Untersuchungen zur klinischen Anwendungsmöglichkeit in der Lungenfunktionsdiagnostik zeigen zwar ein uneinheitliches Bild, dennoch überwiegen eindeutig die positiven Wertungen.



Ungeachtet dessen spielt die Kapnovolumetrie als diagnostisches Verfahren in der Humanmedizin bislang keine Rolle; hierfür dürften mehrere Faktoren verantwortlich sein. Zum Einen waren die einsetzbaren CO<sub>2</sub> -Analyseverfahren in der Vergangenheit vergleichsweise teuer und die Untersuchung war mit hohem technischen Aufwand verbunden. Mit der modernen Ultraschalltechnik haben sich aber inzwischen preiswertere und leicht praktikable Verfahren der Messung ergeben. Zum anderen scheint es so zu sein, dass die Methode in der Vergangenheit eher unter physiologischen Gesichtspunkten sowie zumindest in der Humanmedizin vor allem im Einsatz zur Narkose- sowie intensivmedizinischen Überwachung, als unter denjenigen der klinisch-diagnostischen Anwendung in der Lungenfunktionsdiagnostik untersucht und diskutiert wurde. Zum Dritten wird die Bedeutung von Lungenfunktionsmessungen auch außerhalb der Pneumologie zunehmend erkannt. Daher tritt die Arbeitsabhängigkeit der konventionellen Spirometrie auch in der Breite zutage und das Bedürfnis nach einer wenig arbeitsabhängigen Methode wächst.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wertigkeit der Kapnovolumetrie in der Diagnostik obstruktiver Atemwegserkrankungen unter realistischen klinischen Bedingungen analysiert, um bewerten zu können, inwieweit die oben genannten Anforderungen erfüllt werden können. Die zentrale Fragestellung war, ob eine Atemwegsobstruktion kapnovolumetrisch zuverlässig erkannt werden kann und welche kapnometrischen Parameter wesentlich zur Erkennung beitragen. Zu diesem Zweck wurde ein handelsübliches Spirometer verwendet, in welchem ein Algorithmus eingebaut ist, um anhand des dabei verwendeten Ultraschallsignals in guter Näherung den Verlauf der CO<sub>2</sub> -Ausatemkurve zu bestimmen (*SpiroScout*<sup>®</sup> der Fa. Ganshorn, Niederlauer). Pilotstudien hatten gezeigt, dass mit dem Gerät gut reproduzierbare und verlässliche Kapnogramme erstellt werden können, die für die Diagnostik obstruktiver Atemwegserkrankungen relevante Informationen liefern (Ponto, 2015; Ponto et al, 2016). Die verwendete *LF8-Software* des *SpiroScout*<sup>®</sup> ermittelt Messwerte für den funktionellen Atemwegstotraum nach der Threshold-Methode (Olsson et al., 1980) sowie für die Messverfahren nach Bohr (Gravenstein et al., 2011) und Fowler (Fowler, 1949). Auch werden die Steigungen der expiratorischen CO<sub>2</sub> -Konzentration der alveolären Mischphase  $dMM/dV_2$  (Phase II) und der alveolären Plateauphase  $dMM/dV_3$  (Phase III) des Kapnogramms sowie deren Winkel zueinander ( $\alpha_{2/3}$ ) ermittelt. Neben den genannten, unmittelbar geräteseitig erfassten Messgrößen wurde für die Analyse der Kapnogramme noch der Quotient der Steigungen der Phase III und der Phase II ( $dMM/dV_3 / dMM/dV_2$ ) verwendet. In die endgültige Auswertung der vorliegenden Untersuchung wurden 236

Studienteilnehmer eingeschlossen, darunter 97 Patienten mit COPD, 96 Patienten mit Asthma bronchiale und 43 gesunde Kontrollpersonen.

Grundsätzlich stellt die Kapnovolumetrie unter Ruheatmung eine mitarbeitsunabhängige Untersuchungsmethode dar. Allerdings ist bekannt, dass das Atemmuster Einfluss auf die Form des Kapnogramms und die geschätzten Parameter hat (DuBois et al., 1952; Sivertson & Fowler, 1956; Kars et al., 1997). Entsprechend fällt in der Analyse auch der vorliegenden Daten die Korrelation der gemessenen Totraumvolumina, vor allem für den Bohr-Totraum mit dem gemessenen Atemzugvolumen auf. Ferner zeigen sich Korrelationen des Atemzugvolumens mit den Totraumvolumina nach Fowler und Threshold-Methode. Auch werden Korrelationen der Totraumvolumina zur Körpergröße offenbar, was bekannten Zusammenhängen entspricht (Schulz et al., 1994; Brown & Mitzner, 1996; Kars et al., 1997) und belegt die Validität der Daten, obwohl das Gerät *SpiroScout*<sup>®</sup> nicht direkt Kohlendioxid misst, sondern dessen Konzentration anhand von Modellannahmen errechnet. Anhand des Kontrollkollektivs wurden probeweise die gemessenen funktionellen Totraumvolumina auf das tatsächliche Atemzugvolumen adjustiert, und in den statistischen Analysen wurden neben den direkten, die adjustierten Parameter verwendet, um herauszufinden, ob diese Normierung die Erkennungssicherheit verbesserte; dies ist teils der Fall, teils nicht.

Ein wesentliches, allerdings nicht völlig unerwartetes Ergebnis der Arbeit war, dass es auch mit Kapnovolumetrie schwer ist, Patienten mit einem stabilen Asthma bronchiale von den Kontrollpersonen zu unterscheiden. Darin äußert sich die relativ hohe Effektivität der Therapie und Therapieadhärenz der Patienten mit Asthma bronchiale, ferner die Tatsache, dass die Lungenfunktion durch die Therapie weitestgehend normalisiert werden kann. Entsprechend schneiden auch Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie in der Unterscheidung dieser Patienten von den Kontrollen schlecht ab. Dennoch ergeben sich Anhaltspunkte, dass auch beim kontrollierten Asthmatiker eine möglicherweise residuale Obstruktion kapnometrisch erfasst werden kann, welche spirometrisch oder mittels Ganzkörperplethysmographie nicht erkennbar ist.

Anders verhält es sich bei der COPD, selbst bei den leicht- und mittelgradigen Stadien. Die persistierende und auch medikamentös nicht vollständig zu behebende Atemwegsobstruktion tritt in der Kapnovolumetrie klar zutage. Sie hat daher bei dieser Patientengruppe ein besonderes Potential, wenn die Ganzkörperplethysmographie nicht verfügbar oder die Mitarbeit in der Spirometrie nicht zufriedenstellend ist. Entsprechend diesen Beobachtungen können die drei Diagnosegruppen Asthma bronchiale, COPD und Kontrollkollektiv zwar über die Kapnovolumetrie unterschieden werden, mit signifikanten Unterschieden in sämtlichen kapnovolumetrischen Parametern, jedoch geht dieser

Unterschied im Wesentlichen auf die Gruppe mit COPD zurück. Dennoch erscheint selbst die Erkennung von Patienten mit stabilem Asthma insofern bis zu gewissem Grade möglich, als die Steigung in der Phase II und der zugeordnete Totraum nach Fowler der Tendenz nach physiologisch plausible Unterschiede zur Kontrolle aufweisen.

## **5.2. Interpretation der Daten und Bezug zur Literatur**

In der vorliegenden Arbeit wurden diagnosespezifische Charakteristika der Kapnovolumetrie unter dem Gesichtspunkt bewertet, eine möglichst zuverlässige diagnostische Klassifizierung zu ermöglichen. Auch beim Lungengesunden liegt eine gewisse Variabilität des Kapnogramms vor. Hinzu kommen Unterschiede aufgrund physischer Charakteristika wie z.B. der Körpergröße. Auf der Seite der Erkrankten können Störungen der Ventilation sehr unterschiedlich ausgeprägt sein und von anthropometrischen Charakteristika abhängen, was die Beurteilung erschwert. Es ist daher von vorneherein unwahrscheinlich, alleine anhand einzelner Merkmale des Kapnogramms eine diagnosespezifische Zuordnung vornehmen zu können. Die Ergebnisse dieser Untersuchung bestätigen diese Erwartung, dass es in der Regel einer Bewertung mehrerer Merkmale und deren Beziehung zueinander bedarf, um zu einer diagnostisch verwertbaren Aussage zu kommen. Hierbei ist die erste Herausforderung, statistisch signifikante Unterschiede zwischen Diagnosegruppen zu finden. Die zweite Herausforderung ist, diese so zu maximieren, dass im Einzelfall, d.h. unter den Anforderungen der klinischen Praxis hinreichend zuverlässig eine obstruktive Atemwegsstörung erkannt werden kann.

Die Diagnosegruppen Asthma bronchiale, COPD und Kontrollkollektiv waren in einer Reihe kapnovolumetrischer Messgrößen signifikant verschieden. Als wesentliche gruppentrennende Parameter konnten die Steigungen der Phasen II und III sowie deren Quotient bzw. Winkel identifiziert werden. Zugleich fand sich in der Gruppe der Asthmatiker ein signifikant kleinerer Fowler-Totraum als im Kontrollkollektiv bzw. der COPD -Gruppe. Die COPD zeichnete sich im Vergleich zum Asthma und Kontrollkollektiv durch einen flacheren Anstieg der Phase II mit gleichzeitig steilerem Anstieg der Phase III aus. Umgekehrt zeigten die (klinisch gut kontrollierten) Asthmatiker gegenüber sowohl der COPD als auch dem Kontrollkollektiv einen steileren Verlauf der Phase II, zugleich einen steileren Verlauf in der Phase III im Vergleich zum Kontrollkollektiv. Die relativen Unterschiede der Steigungen rangierten zwischen ca. 20 und 40 % (siehe Tabellen 2 und 16).

Die miteinander verglichenen Gruppen von Patienten zeichnen sich typischerweise durch unterschiedliche Atemwegswiderstände und Homogenität der Ventilation aus. Veränderungen in beiden Größen sind bei der COPD besonders ausgeprägt und miteinander gekoppelt. Die Kapnovolumetrie misst vor allem vermittelt der  $\text{CO}_2$ -Konzentration eine Inhomogenität der Ventilation und somit einen erhöhten Atemwegswiderstand eher indirekt, soweit er in inhomogener Ventilation während der Ausatmung resultiert. Dies ist beim Asthma bronchiale normalerweise in geringerem Maße der Fall als bei der COPD. Somit ist es verständlich, dass die Kapnovolumetrie Patienten mit COPD besser erkennen konnte, als Patienten mit Asthma. Die Unterschiede sind somit nicht alleine der Tatsache geschuldet, dass die Asthmatiker im Rahmen der Routineuntersuchungen praktisch normale Lungenfunktionen aufwiesen. Die inhomogene Ventilation führt zu einer sequentiellen Entleerung verschieden gut belüfteter Lungenbereiche, mit der Konsequenz, dass die im Idealfall sehr flache Kurve der (alveolären) Phase III mit zunehmendem Schweregrad immer steiler wird; in dieser Tatsache liegt die Bedeutung der Steigung dieser Phase begründet.

Im Idealfall weist die Phase II, d.h. die bronchiale Phase der  $\text{CO}_2$ -Ausatemkurve eine sehr hohe Steigung auf. Im Falle einer COPD führt die Inhomogenität der Belüftung zu einer Verbreiterung dieser Phase, d.h. einer Abnahme der Steigung. Als Konsequenz ist der Quotient der Steigungen der Phasen III und II besonders sensitiv, indem der Wert im Zähler zunimmt und der Wert im Nenner abnimmt. Dies erklärt die überragende Bedeutung des Quotienten insbesondere für die Diagnose einer COPD. Die Tatsache, dass in den statistischen Analysen logarithmisch transformierte Werte verwendet wurden, berührt diese Interpretationen nicht, da die Transformationen alleine dem Zwecke dienen, eine Normalverteilung besser zu approximieren.

Im Falle des Asthma bronchiale, vor allem eines gut eingestellten, spielt eine inhomogene Belüftung nur eine untergeordnete Rolle, sodass selbst in Gegenwart einer mäßigen Atemwegsobstruktion eine geringere Erkennungssicherheit als bei der COPD zu erwarten ist. Umgekehrt erlaubt die relativ klare Trennung zwischen den Phasen II und III eine präzisere Abschätzung der Phase II verglichen mit COPD-Patienten. Sofern bei Asthmapatienten eine residuale Bronchokonstriktion besteht, sollte diese aufgrund der höheren Messgenauigkeit bei diesen Patienten eher als bei COPD-Patienten zu erkennen sein, und dies war in der Tat der Fall.

Im Folgenden werden zunächst die diagnosespezifischen Charakteristika des Kapnogramms diskutiert und zu den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen in Beziehung gesetzt; dann werden die einzelnen Merkmale in Ihrer diagnostischen Wertigkeit eingeordnet.

### ***Diskussion des Kapnogramms beim Asthma bronchiale in Bezug zur Literatur***

Die Angaben in der Literatur zu den Totraumvolumina beim Asthma bronchiale sind uneinheitlich. Die überwiegende Zahl der Arbeiten berichtet keine Unterschiede in den Totraumvolumina bei nichtobstruktiven Asthmatikern im Vergleich zu den Kontrollkollektiven. An Lungengesunden führte eine inhalative Bronchialprovokation mit Histamin zu einer Bronchokonstriktion mit gleichzeitiger Verminderung der Totraumvolumina (Sun et al., 2015). Auch zeigte eine Studie an asthmatischen Kindern und Jugendlichen zwischen 4-16 Jahren eine Zunahme des Threshold-Totraums nach 6-monatiger bronchodilatatorischer Therapie, die mit einer Verbesserung der Einsekundenkapazität korrelierte (Steiss et al., 2009).

Im Rahmen einer Untersuchung zur „*Lungendehnbarkeit*“ beim Asthma bronchiale fanden Johns et al. mit einem selbstkonstruierten Kapnometer eine signifikante Verminderung des Fowler-Totraums in Anwesenheit einer Bronchialobstruktion (Johns et al., 2000). Andere Autoren sahen allerdings, dass sich in Ruhe Nicht-Asthmatiker von Asthmatikern in den Totraumvolumina nicht unterschieden (Wilson et al., 1993; Johns et al., 2006). Ungeachtet dessen konnten Olsson et al. bei Asthmatikern nach Methacholinprovokation eine Verkleinerung der Totraumvolumina zeigen, was interessanterweise nicht mit einer Abnahme der Einsekundenkapazität korrelierte; der Fowler-Totraum wurde dabei allerdings nicht untersucht. Die Autoren interpretierten die Ergebnisse in dem Sinne, dass durch die Provokation überwiegend eine Obstruktion der kleineren Atemwege hervorgerufen worden sei, die spirometrisch nicht zu erfassen war. Da sich auch während Ruheatmung der größte Teil der Atemluft in den distalen Atemwegen jenseits der 10. Bronchialgeneration befände, würde eine distale Obstruktion zwar den funktionellen Totraum verkleinern, die Einsekundenkapazität aber vor allem eine Obstruktion der zentralen Atemwege widerspiegeln (Olsson et al., 1999).

Die genannten Erklärungen erscheinen auch für die in dieser Arbeit gefundene Verkleinerung des Fowler-Totraums plausibel, zumal sich das Kollektiv der Asthmatiker auch durch eine leicht verringerte Einsekundenkapazität gegenüber dem Kontrollkollektiv absetzte. Trotz aller Plausibilität ist die diagnostische Bedeutung eines geringfügig verkleinerten Totraums bei Asthmatikern nicht klar zu bewerten. Dieser Aspekt scheint zudem nicht allen Untersuchern gegenwärtig; daher sollte in weiteren Untersuchungen an Asthmapatienten auf die Analyse der Totraumvolumina, insbesondere des Fowler-Totraums, ein größeres Augenmerk gelegt werden. Der verkleinerte Fowler-Totraum spiegelt möglicherweise eine residuale Bronchokonstriktion auch bei gut kontrollierten Asthmatikern wider, die zu gering ist, um mit Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie erfasst werden zu können. Diese Hypothese vertraten auch die

Autoren einer Studie an „lungengesunden“ Schweißern, die nach einer normalen Arbeitsschicht zwar unauffällige Spirometrien, allerdings Zeichen der Obstruktion in der Kapnovolumetrie aufwiesen (Gube et al., 2009). Es wäre ein interessanter Aspekt, zu eruieren, inwieweit sich in dieser Hinsicht Asthmatiker voneinander unterscheiden und die Unterschiede solche des „*airway remodelling*“ oder des Exazerbationsrisikos anzeigen.

Für den in der vorliegenden Untersuchung gefundenen, geringfügig steileren Verlauf der Phase II sowie die steilere Phase III im Kollektiv der kontrollierten Asthmapatienten finden sich in der Literatur keine direkt korrespondierenden Angaben. You et al. beschrieben einen steileren Verlauf für den mittleren Teilbereich der alveolären Mischphase II bei geringer Obstruktion, der jedoch mit zunehmender Obstruktion abflachte; parallel zum Grad der Obstruktion nahm die Steilheit der Phase III zu (You et al., 1994). Spätere Untersuchungen zur kapnographischen Diagnostik des Asthma bronchiale berichteten bei spirometrisch obstruktiven Patienten ähnliche Ergebnisse, mit einer Abflachung der Phase II und einem steileren (und kürzeren) Verlauf der Phase III bzw. einer Vergrößerung des Winkels Alpha (Howe et al., 2011; Plantier et al., 2015). Die Ergebnisse eines zunehmend steileren Verlaufs der Phase III beim symptomatischen Asthmatiker bzw. beim Vorliegen einer spirometrisch fassbaren Atemwegsobstruktion gehen mit aus der Literatur bekannten Beschreibungen des Kapnogramms konform (Fowler, 1949; You et al., 1994; Hisamuddin et al., 2009). Ungeachtet dessen fanden die meisten Autoren beim nichtobstruktiven Asthmatiker keine Unterschiede zum Kapnogramm des Lungengesunden (Yaron et al., 1996; Millqvist et al., 1998; Strömberg & Gustafsson, 2000); dies allerdings könnte auch methodologische Gründe haben.

### ***Beschreibung des Kapnogramms bei COPD und Emphysem***

Das Kapnogramm bei COPD wies gegenüber dem Kontrollkollektiv eine entsprechend der spirometrischen Schweregrade zunehmende Vergrößerung der Totraumvolumina nach Bohr und Fowler, sowie eine signifikante Abflachung in der Phase II um ca. 25% und eine um ca. 150% steilere Phase III auf (siehe Tabellen 2 und 11). Dem entsprechend vergrößerte sich der Winkel zwischen den Geraden. Die Steigung der Phase III korrelierte mit dem spirometrischen Schweregrad, d.h. je stärker die Atemwegsobstruktion war, desto steiler verlief Phase III und desto größer der Winkel. Bei Patienten ohne erkennbares Emphysem korrelierte die Steigung der Phase II nicht mit dem spirometrischen Schweregrad. Lag ein Emphysem vor, verlief auch die Phase II

zunehmend flacher (siehe Tabelle 11), gleichzeitig vergrößerte sich der Fowler-Totraum, ferner der auf das Atemzugvolumen normierte Bohr-Totraum.

### ***Diskussion des Kapnogramms bei COPD und Emphysem in Bezug zur Literatur***

Die Vergrößerung der Totraumvolumina nach Bohr und Fowler bei der COPD wird durchgängig auch in der Literatur berichtet (Kars, et al., 1997; Qi et al., 2014; Ponto et al., 2016). Als Erklärung wird gemeinhin der erkrankungsbedingte strukturelle Lungenschaden insbesondere beim Lungenemphysem mit resultierend inhomogener Lungenventilation angesehen. Dieses Phänomen wird auch als ursächlich für die Abflachung der Phase II bei der COPD, vor allem beim Lungenemphysem beschrieben, wobei die zunehmende Abflachung mit dem Schweregrad des Emphysems korreliert (Smidt & Worth, 1978; Worth & Smidt, 1980; Worth, 1986). Diese Beobachtung wurde wiederholt bestätigt, allerdings wurde wegen der hohen Streuung eine diagnostische Aussagekraft in der klinischen Praxis auch angezweifelt (Kars et al., 1995). Dies mag jedoch auch durch die geringe Fallzahl der in dieser Arbeit untersuchten Patienten mit Emphysem zu erklären sein (Smidt, 1997).

Bemerkenswert ist, dass in zahlreichen Arbeiten der lineare Zusammenhang der Steigung der Phase II zu VT beobachtet wurde, weshalb die diagnostische Aussagekraft des Steigungsparameters meist durch die Verwendung von Indices im Bezug zu VT aufgewertet wurde (Smidt & Worth, 1977; Kars et al., 1995; Qi et al., 2014). Diese Behauptungen ließen sich in der vorliegenden Untersuchung nicht nachvollziehen. So fand sich nur eine schwache Korrelation der Steigung in Phase II zu VT (s. Kap. 4.1.1.2., Abb.: 11); aus diesem Grunde wurden in der vorliegenden Analyse keine atemzugsadaptierten Messwerte verwendet. Eine Erklärung hierfür könnte in einer generell geringeren Streubreite von VT liegen; möglicherweise spielt hier der Messablauf eine entscheidende Rolle; da aus einer Messreihe von teilweise mehr als 10 Atemzügen durch den Untersucher lediglich 5 morphologisch relativ gleichartige und repräsentative Kapnogramme ausgewählt wurden, die dann zur Auswertung kamen und so die intraindividuelle Streuung der Messwerte reduzierten.

Die Korrelation der Zunahme des Totraumvolumens einerseits und der steileren Phase III andererseits mit dem Schweregrad eines Emphysems wurde bereits in früheren Untersuchungen berichtet (Smidt, 1997). Analog zu den hier gefundenen Beziehungen konnte dies insbesondere für den atemzugadaptierten Bohr -Totraum gezeigt werden (Kars et al., 1995). Vor allem aber gilt die zunehmende Steigung der Phase III als wesentliches Kriterium sowohl für den Schweregrad einer Obstruktion als auch für das Lungenemphysem. Im hier untersuchten Kollektiv der COPD -Patienten war der

spirometrische Schweregrad der Erkrankung kapnovolumetrisch allerdings nur über die zunehmende Steigung in der alveolären Plateauphase zu erkennen.

Die Phase III des Kapnogramms zeigte gemäß den vorliegenden Daten bei obstruktiven Störungen generell einen steileren Verlauf. Dies erklärt, dass die Differenzierung des Schweregrades der COPD kapnovolumetrisch nicht überzeugend gelang. Bei Vorliegen eines Lungenemphysems wurde darüber hinaus auch eine Vergrößerung der Totraumvolumina  $VD^{-Bohr}$  (%Soll) und  $VD^{-Fowler}$  offenbar; zusätzlich zeigte sich eine weitere Abflachung der Phase II. Dies belegt, dass zur Charakterisierung einer Atemwegsobstruktion nicht lediglich Veränderungen einzelner kapnometrischer Parameter betrachtet werden sollten, sondern verschiedene Phasen des Kapnogramms und deren Beziehung zueinander für eine zuverlässige diagnostische Differenzierung wichtig sind.

### **5.3. Klinische Anwendungsmöglichkeiten**

Die Kapnovolumetrie ist in der intensivmedizinischen und perioperativen Medizin eine etablierte Methode zur Überwachung mechanisch ventilierter Patienten. Im Fokus des Interesses liegen dabei vor allem die Menge des expirierten  $CO_2$  und die endtidale  $CO_2$ -Konzentration. Das diagnostische Potential zur Erkennung einer Atemwegsobstruktion wird in der gegenwärtigen medizinischen Praxis über die graphische Darstellung des Kapnogramms allenfalls qualitativ genutzt (Jaffe, 2017).

#### **5.3.1. Diagnostisches Potential der Kapnovolumetrie**

Auf der einen Seite erwies sich in der vorliegenden Untersuchung die Kapnovolumetrie als praktikables Verfahren, das vom zeitlichen und methodologischen Aufwand her zweifellos auch außerhalb pneumologischer Praxen Anwendung finden kann. Auf der anderen Seite traten die Limitationen deutlich hervor. Zum Ersten sind klinisch gut kontrollierte Asthmatiker, d.h. solche mit normaler oder fast-normaler Lungenfunktion nicht im Einzelfall sicher zu erkennen. Zieht man in Betracht, dass zugleich die Unterschiede in Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie bei diesen Patienten minimal oder abwesend waren, impliziert das allerdings, dass man die Kapnovolumetrie mit einer solchen Fragestellung überfordert. Die Literaturdaten legen nahe, dass ein Asthmatiker dann kapnovolumetrisch zu erkennen ist, wenn eine klinisch relevante Obstruktion vorliegt. Im Falle des Asthma dürfte daher der außer-pneumologische Einsatz der Kapnovolumetrie eher darin liegen, ein gut eingestelltes Asthma auch funktionsanalytisch durch Abwesenheit einer signifikanten Obstruktion zu verifizieren,



insbesondere wenn der Patient bei der konventionellen Lungenfunktion Mitarbeitsprobleme zeigt.

Anders ist die Sachlage bei der COPD. Zwar gibt es bei einer leichtgradigen COPD auch Schwierigkeiten, die entsprechende leichtgradige Obstruktion zu erkennen, doch lag die Erkennungssicherheit selbst bei einer COPD, die lediglich Schweregrad I entsprach, bei ca. 75% und stieg auf Werte von rund 85%, wenn der Schweregrad II miteinbezogen wurde. Ließ man auch COPD -Patienten der Schweregrade III und IV zu, stieg die Erkennungssicherheit auf fast 90%, allerdings sind diese Patienten vermutlich nicht die primären Kandidaten für eine Erstdiagnostik einer COPD. Ob die Kapnometrie zur Verlaufskontrolle, möglicherweise sogar im Langzeit-Monitoring oder gar einer häuslichen Messung zur rechtzeitigen Erkennung funktioneller Verschlechterungen geeignet ist, müssen zukünftige Untersuchungen zeigen. Die Kapnovolumetrie ist für diesen Zweck wegen ihrer geringen Mitarbeitersabhängigkeit vermutlich besser geeignet als die konventionelle Spirometrie.

In der Zusammenschau der geschilderten Befunde lassen sich somit durchaus Argumente für die Anwendung der Kapnovolumetrie finden, vor allem, wenn man bedenkt, dass sie ohne zusätzlichen apparativen Aufwand während einer Ruheatmungs- bzw. Eingewöhnungsphase vor der Spirometrie gemessen werden kann.

Eine relative Überlegenheit der Kapnovolumetrie ergibt sich auch im Vergleich zu anderen Messverfahren der Lungenfunktion, die nur eine geringe Mitarbeit voraussetzen. Solche Verfahren sind die Unterbrechermethode (Kooi et al., 2006), die Impulsozillometrie (IOS) (Williamson et al., 2011) und die klassische Stickstoffauswaschkurve (Borland et al., 2010) sowie neuere Verfahren, die mehrere Gase verwenden (Husemann et al., 2014) einschließlich des Lung Clearance Index (LCI) (Horsley, 2009). Alle diese Verfahren erfordern allerdings zusätzliche Apparaturen bzw. Sensoren, während die auf der Molmassenbestimmung basierende Erfassung der CO<sub>2</sub> - Ausatemkurve alleine durch Software in einem Ultraschallspirometer erfolgen kann. Darüber hinaus erscheinen Parameter wie die Steigung der Phase III oder der Fowler-Totraum plausibel genug, um auch über den Kreis der Pneumologen hinaus erklärbar und vermittelbar zu sein. Bei der Impulsozillometrie hingegen fallen eher abstrakte Parameter an, deren Interpretation und Anbindung an klassische physiologische Phänomene schwerer ist. Vergleichende Untersuchungen werden zeigen müssen, wie die einzelnen Techniken unter den Bedingungen der klinischen Praxis in ihrem Verhältnis von Aufwand zu Ertrag abschneiden.

### 5.3.2. Grenzen der Methode

Die in der vorliegenden Untersuchung gewählten Eckpunkte zur kapnovolumetrischen Diagnostik einer Atemwegsobstruktion beinhalteten drei klar definierte und unterscheidbare Diagnosegruppen, was für die Bewertung des diagnostischen Potentials der Methode bei obstruktiven Atemwegsstörungen angemessen erschien.

In der klinischen Praxis ist eine solche Klassifikation in drei klar zu trennende Gruppen natürlich nicht existent. Patienten schildern in der Regel unspezifische Symptome wie Atemnot, Husten und Auswurf, die zwar auf eine mögliche obstruktive Störung wie Asthma oder COPD hindeuten können, dies aber keineswegs belegen. Umgekehrt sind auch Patienten, die keine Symptome angeben, nicht notwendigerweise „lungengesund“ und weisen nicht zwangsläufig normale Kapnogramme auf. Die intraindividuelle Variabilität der Kapnogramme ist relativ groß, solange man nicht die Bedingungen der Ruheatmung gewährleisten kann, und beispielsweise Veränderungen der Totraumvolumina deuten nicht notwendigerweise auf eine obstruktive Störung hin, sondern können vielfältige Ursachen haben (Lucangelo & Blanch, 2004). Die interindividuell hohe Variabilität des Kapnogramms wird immer wieder als ein Nachteil der Methode genannt (Kars, 1995; Becker, 2010). In der vorliegenden Arbeit wurden 21 von ursprünglich 257 Patienten, also weniger als 10%, aus der Analyse ausgeschlossen, da sie kapnovolumetrische Atemzugvolumina von mehr als 1,5 Liter aufwiesen. Gleichwohl sei bemerkt, dass der Einschluss dieser Patienten das Ergebnis nicht qualitativ änderte. Aus diesem Grunde stellte sogar der Ausschluss dieser Patienten keine echte Beeinträchtigung in der Anwendung der Methode dar. In der Literatur wurden allerdings wiederholt bessere Standardisierungen der CO<sub>2</sub>-Strömungskurven bei Lungengesunden, als auch bei obstruktiven Atemwegsstörungen gefordert (Goldman, J. M. , 1997; Landis & Romano, 1998) und computergestützte Auswertungsalgorithmen propagiert (Kazemi et al., 2013; Jaffe, 2017). Inwieweit diese Forderungen umgesetzt werden können, hängt auch von der Kooperation der Gerätehersteller ab.

Interessanterweise wurden Veränderungen des Kapnogramms bei restriktiven Lungen-erkrankungen bislang kaum systematisch untersucht; in der vorliegenden Analyse wurden sie ausgeschlossen, um die Fragestellung fokussiert zu halten. Es könnte Gegenstand künftiger Untersuchungen sein, auch restriktive Erkrankungen gezielt auf ihre kapnovolumetrischen Charakteristika hin zu prüfen.

Hinzu kommt, dass bei den Patienten nicht selten Multimorbidität vorliegt, selbst wenn ein Asthma bronchiale oder eine COPD anamnestisch die wahrscheinlichsten Dia-

gnosen sind. Extrapulmonale Begleiterkrankungen z.B. des Herz-Kreislaufsystems oder des Bewegungsapparates sind häufig, koinzidieren alleine schon deshalb oft mit obstruktiven Atemwegserkrankungen und können möglicherweise auch die Form des Kapnogramms beeinflussen. Dazu kommen strukturelle Lungenschäden als Operationsfolgen, Defektheilungen nach Infektionen oder nichtobstruktive pulmonale Erkrankungen, welche mit Störungen des Gasaustausches und Ventilations-Perfusions-Quotienten sowie mit inhomogener Lungenventilation einhergehen können. Die genannten Beispiele umfassen nur einige Pathomechanismen, die eine Zuordnung in die hier verwendeten Diagnosegruppen erschweren oder auch unmöglich machen, aber Auswirkungen auf das Kapnogramm haben können und allesamt beispielsweise mit den Symptomen von Atemnot, Husten und Auswurf einhergehen können.

Bekannterweise erfährt das Kapnogramm auch nicht lediglich durch obstruktive Atemwegsstörungen Veränderungen. Im Einsatz der Methode in der Intensiv- und Beatmungsmedizin werden vor allem quantitative Änderungen des  $\text{CO}_2$ -Gehaltes in der Ausatemluft über die Zeit gemessen, als diagnostischer Hinweis bei Herzinsuffizienz, Störungen im Bereich der alveolo-kapillären Diffusion, Ventilations-Perfusions-Inhomogenitäten und Störungen der endogenen Produktion von  $\text{CO}_2$  unabhängig von möglichen obstruktiven Strömungsbehinderungen. Dabei werden nicht lediglich die Amplituden, sondern auch die Form des Kapnogramms verändert. Die Analyse des Kapnogramms dient in diesen Anwendungen nicht etwa der Lungenfunktionsmessung, sondern der Narkoseüberwachung und dem Beatmungsmonitoring. Veränderungen des Kapnogramms durch eine Bronchialobstruktion werden, wenn überhaupt, dabei lediglich qualitativ bewertet (Suarez-Sipmann et al., 2014; Jaffe, 2017).

Die vorstehenden Erläuterungen benennen nur beispielhaft einige Einflussgrößen, die es beim Einsatz der Methode zu lungenfunktionsdiagnostischen Zwecken zu berücksichtigen gilt und die weitere systematische Untersuchungen insbesondere bei nicht-obstruktiven Atemwegserkrankungen erfordern, um das diagnostische Potential der im Prinzip eleganten und einfach anzuwendenden Methode noch besser bewerten zu können.

All dies macht auch deutlich, dass der diagnostische Einsatz der Kapnovolumetrie in der Praxis nicht unkritisch und ohne sorgfältige Anamnese und Vorauswahl erfolgen kann, sondern dass der Untersucher zumindest eine prinzipielle Vorstellung über ein vermutetes pathophysiologisches Muster im Sinne einer vorliegenden Atemwegs-obstruktion als Ursache der bestehenden Symptomatik haben sollte.

## 5.4. Beantwortung der Studienfragen und Schlussfolgerung

Die zentrale Frage der vorliegenden Analyse war, ab welchem Grad von Atemwegsobstruktion Asthmatiker und Patienten mit COPD von gesunden Personen durch die Kapnovolumetrie zu unterscheiden sind. Es wurde deutlich, dass Atemwegsobstruktionen gut erkannt werden und darüber hinaus die Methode auch zwischen den hier gewählten Hauptdiagnosegruppen obstruktiver Atemwegserkrankungen zu differenzieren vermochte. Dies galt tendenziell sogar für Patienten mit gut kontrolliertem Asthma bronchiale, bei welchen, gemäß konventioneller Lungenfunktion, keine Obstruktion vorlag. Berücksichtigte man die in der klinischen Praxis mindestens ebenso bedeutsamen Patienten mit COPD und fasste die Patienten als solche mit obstruktiver Atemwegserkrankung zusammen, ließ sich im Vergleich zu Lungengesunden eine Gesamtgüte der korrekten Vorhersage von rund 72% erzielen. Dieser Prozentsatz mag niedrig erscheinen, jedoch sind dabei zwei Faktoren zu berücksichtigen. Zum Einen ist die Methode das Einzige was an leicht einsetzbarer funktioneller Diagnostik verbleibt, wenn der Patient keine zufriedenstellenden spirometrischen Messungen liefert und ein Ganzkörperplethysmograph nicht zur Verfügung steht. Zum Zweiten liefert das Gerät keineswegs so abstrakte Messwerte wie beispielsweise die Impulsozillometrie und die Parameter der Steigungen und Totraumvolumina sind vergleichsweise leicht und direkt zu interpretieren. Diese Tatsache könnte geeignet sein, die Akzeptanz des Verfahrens unter Anwendern zu erhöhen. Die vorliegenden Daten stehen in Übereinstimmung mit den pathophysiologischen Erwartungen, indem eine obstruktive Atemwegsstörung generell durch eine stärkere Steigung der Phase III gekennzeichnet war. Zumindest bei der COPD war die Steilheit sogar proportional zum Grad der Atemwegsobstruktion und ging zugleich mit einer Vergrößerung des funktionellen Totraums einher. Ein Emphysem machte sich zusätzlich durch eine Abflachung der Phase II bemerkbar, wie man es bei ausgeprägten Verteilungsstörungen erwarten würde. Im Gegensatz dazu zeigte das (kontrollierte) Asthma bronchiale Hinweise auf eine Verkleinerung des funktionellen Totraums wie es bei einer residualen Atemwegsobstruktion ohne inhomogene Belüftung zu erwarten wäre. Trotz ihrer scheinbaren Abstraktheit sind daher die Ergebnisse der Kapnovolumetrie dem Anwender vermutlich leicht plausibel zu machen.

## 5.5. Ausblick auf weitere Untersuchungen

Die Möglichkeit, durch eine mitarbeitsunabhängige Untersuchung in Ruheatmung eine treffsichere Aussage machen zu können, ob und wenn ja, welche Atemwegsstörung vorliegt kann die Kapnovolumetrie derzeit nicht leisten. Dennoch ist, wie durch die vorliegende Untersuchung gezeigt werden konnte, die Detektion einer Atemwegsobstruktion im Falle einer COPD mit und ohne Emphysem allerdings mit einer Verlässlichkeit von ca. 75 - 90% möglich.

Die Tatsache, dass sich die Erkennung eines Asthma bronchiale als schwieriger gestaltete, bedeutet jedoch nicht, dass die Kapnovolumetrie bei dieser Erkrankung grundsätzlich wertlos ist. Beim Kollektiv der in der vorliegenden Untersuchung analysierten Asthmatiker (n=96) handelte es sich nach ärztlichem Ermessen, den Ergebnissen der Spirometrie sowie mittels standardisierter Patientenbefragung (ACT - Test) um ein therapeutisch kontrolliertes Asthma bronchiale, was bedeutet, dass keine oder nur gelegentlich in geringem Ausmaß asthmatypische Symptome wie Atemnot oder eine allgemeine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit vorlagen. Ungeachtet dessen, wiesen sie unterschiedliche Schweregrade der Erkrankung, Exazerbationsraten und Medikamentenbedarf auf. Alleine mithilfe der Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie ist es schwierig, eine dementsprechende funktionelle Differenzierung zu leisten, da die Sensitivität der Methoden vor allem für eine Obstruktion der kleinen Atemwege sehr eingeschränkt ist. Andererseits ist es plausibel, dass sich Störungen in der Funktion der kleinen Atemwege in geringfügigen Inhomogenitäten der Ventilation bemerkbar machen, die mittels Kapnovolumetrie anhand der Steigungen detektierbar sind. Ferner könnten residuale Bronchokonstriktionen sich in einer Veränderung vor allem des Fowler -Totraumes äußern. Möglicherweise ist es sinnvoll, verschiedene dieser Parameter zu einer gemeinsamen Größe zu kombinieren und die Ergebnisse zum Schweregrad des Asthma bronchiale in Beziehung zu setzen. In diesem Falle hätte die Kapnovolumetrie auch beim Asthma bronchiale eine, allerdings flankierende und nachgeordnete Rolle, deren Auswertung vermutlich dem Pneumologen vorbehalten bleibt.

Diese Überlegungen legen nahe, entsprechende klinisch-experimentelle Untersuchungen vorzunehmen. Statt Provokationstestungen erscheinen Broncholysetests sinnvoller. So könnte man auch bei gut kontrollierten Asthmatikern die Veränderungen der Steigungen und des Fowler-Totraums nach zusätzlicher Gabe eines akut wirksamen Bronchodilatators messen und zu den mit anderen Methoden gemessenen Änderungen in Beziehung setzen. Ferner könnte man die Antworten mit Markern eines „*Remodeling*“

der Atemwege, das sich vermutlich in einer geringeren Antwort widerspiegelt, vergleichen. Ein möglicher solcher Marker ist die Überblähung der Lunge sowie der Grad der Korrelation zwischen einer Überempfindlichkeit der Atemwege und der Lungenfunktion (Grönke et al., 2002).

Um die diagnostische Trennschärfe zu optimieren, ist, wie in der vorliegenden Arbeit geschehen, die simultane Bewertung mehrerer kapnovolumetrischer Parameter sinnvoll und förderlich. Hierzu gehört auch die Einbeziehung diagnostischer Vorinformation wie beispielsweise das Rauchen.

Für die diagnostische Anwendung wären sequentielle Analysen des Kapnogramms in Form eines Algorithmus denkbar, der einzelne, die Gruppen trennende Parameter nacheinander gewichtet, indem z.B. als relevanteste Größe zunächst die Steigung der Phase III Lungengesunde von obstruktiven Atemwegsstörungen insgesamt trennt, und in weiteren Schritten die Totraumvolumina und das Verhältnis der Steigungen zueinander schrittweise analysiert werden, um schließlich eine bestimmte Diagnose maximal wahrscheinlich zu machen.

Zudem wäre interessant zu untersuchen, ob generell bei Patienten mit Atemnot kapnovolumetrische Muster erkannt werden können, die eine zuverlässige Zuordnung zu z.B. Asthma bronchiale, COPD oder auch zum Beispiel zu einer Kategorie „keine Atemwegsstörung“ (bei z.B. kardial bedingter Atemnot) ermöglichen. So kann z.B. mittels kapnometrischer Analyse über die Form des Kapnogramms und über die Quantifizierung des expiratorischen  $\text{CO}_2$  -Anteils eine COPD von einer chronischen Herzinsuffizienz unterschieden werden (Mieloszyk et al., 2014). Auch könnte durch entsprechend angelegte klinische Studien die Frage beantwortet werden, ob bei Patienten mit dem Symptom „Atemnot“ kapnovolumetrisch eine obstruktive Atemwegsstörung (COPD oder Asthma bronchiale) mit hinreichender Gewissheit ausgeschlossen werden kann, was für die Entscheidungsfindung im ärztlichen Handeln eine große Hilfestellung darstellen würde.

## 6. Zusammenfassung

Die Diagnostik obstruktiver Atemwegserkrankungen ist angesichts ihrer Prävalenz von großer klinischer Bedeutung. Da ein Großteil der Patienten nicht von Fachärzten diagnostiziert und behandelt wird, gewinnt die Frage nach aussagekräftigen, praktikablen und erschwinglichen Lungenfunktionsmethoden an Dringlichkeit. Aus diesem Grund ist es sinnvoll, ein Spektrum von Verfahren, die potentiell den obigen Anforderungen genügen, auf ihre klinische Brauchbarkeit zu prüfen. Eines dieser Verfahren ist die Kapnovolumetrie. Sie hat den Vorteil, dass sie mit modernen Ultraschallspirometern im Prinzip ohne zusätzliche Sensoren erfolgen kann. Ferner bietet sie den Vorteil, durch eine Messung während Ruheatmung die relativ hohen Mitarbeitsanforderungen einer Spirometrie umgehen zu können. Die Kapnographie ist seit langem bekannt und wird derzeit in der Intensivmedizin und Anästhesie in breitem Umfang verwendet. Auch liegen Daten vor, in denen ihre Anwendung zwecks der Erkennung obstruktiver Atemwegserkrankungen eruiert wurde. Die meisten dieser Daten kamen von Patienten, die sie unter Studienbedingungen und nicht den Bedingungen der klinischen Praxis mit dem typischen Patientengut der Praxis gewonnen wurden.

Basierend auf diesen Überlegungen verfolgte die gegenwärtige Arbeit das Ziel, durch eine detaillierte Analyse kapnovolumetrischer Daten, die an Routinepatienten in einer pneumologischen Praxis erhoben wurden, die Frage zu klären, welche Erkennungssicherheiten realistisch zu erzielen sind. Hierbei stand nicht nur die Erkennung einer Atemwegsobstruktion, sondern auch die Zuordnung zu den wesentlichen diagnostischen Gruppen einer COPD und eines Asthma bronchiale im Vordergrund. Ferner sollte geprüft werden, inwieweit eine Zuordnung zu den Schweregraden einer COPD sowie der Diagnose eines Lungenemphysems möglich war. Die Daten wurden in einer pneumologischen Fachpraxis erhoben, da nur dort die volle Breite der konventionellen Lungenfunktionsparameter zur Verfügung stand, die eine sichere diagnostische Zuordnung erlaubte.

Insgesamt 236 Patienten wurden für die Analyse herangezogen, darunter 96 Patienten mit kontrolliertem Asthma bronchiale, 97 Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) und 43 Personen ohne diagnostizierbare Atemwegserkrankung; diese Personen dienten als Referenzkollektiv (Kontrolle). Die kapnographischen Messungen erfolgten vor einer routinemäßig durchgeführten Spirometrie in Ruheatmung. Zu diesem Zweck wurde ein Ultraschall-Spirometer eingesetzt, das mittels Messung der Molmasse unter Berücksichtigung von Feuchte und Temperatur ein Signal lieferte, das der Konzentration des ausgeatmeten CO<sub>2</sub> entsprach. Zur diagnostischen Abklärung der

Patienten fanden die Messwerte der Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie und Diffusionskapazität, sowie alle erforderlichen anamnestischen und klinischen Charakteristika der Patienten Verwendung. Als statistische Verfahren wurden im Wesentlichen lineare Regressionsanalysen und Diskriminanzanalysen eingesetzt. Da bekanntermaßen eine Reihe kapnovolumetrischer Parameter vom Tidalvolumen abhängen, erfolgten alle Analysen für die Totraumvolumina gemäß Bohr und Fowler zusätzlich mit Werten, die auf das individuelle Tidalvolumen normiert waren.

Fasste man die Patienten mit Asthma oder COPD zu einer Gruppe von Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen zusammen, so war die Zugehörigkeit zu dieser Gruppe mit einer Verlässlichkeit von rund 72% zu erkennen, mit ähnlicher Sensitivität und Spezifität. Hierbei stellten sich der Quotient der Steigungsgeraden der expiratorischen CO<sub>2</sub>-Volumen-Kurve der Phasen III und II sowie der normierte Totraum gemäß Fowler als relevante Unterscheidungsparameter heraus. Schränkte man die Gruppe der obstruktiven Atemwegserkrankungen auf COPD ein, so fand sich eine Treffsicherheit von fast 89% in der Erkennung dieser Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Hierbei waren die gleichen kapnographischen Parameter wie in der vorstehenden Analyse relevant.

Wenn die COPD -Patienten gemäß der GOLD -Klassifikation in die spirometrischen Stadien I - IV eingeteilt wurden, zeigte sich eine große Überlappung dieser Kategorien in den kapnographischen Messgrößen; aus diesem Grunde wurde die Frage nach der Unterscheidung der COPD -Schweregrade nicht weiter verfolgt. Da in der klinischen Praxis die Frage nach der Erkennung speziell einer leicht- bis mittelgradigen COPD von Bedeutung ist, wurde jedoch zusätzlich eine gröbere Klassifikation ausgewertet, in der die Stadien I und II zusammengefasst wurden, ferner das Stadium I separat. Hierbei zeigte sich sogar für die zusammengefassten Stadien I und II eine Erkennungssicherheit von ca. 85%. Auch hierbei waren der Quotient der Steigungsgeraden und der normierte Fowler -Totraum die primären Unterscheidungsgrößen. Stellte man sich der noch größeren Herausforderung, Patienten im Stadium I kapnovolumetrisch zu erkennen, so waren immerhin noch ca. 74% der Patienten richtig zuzuordnen; einschränkend ist zu bemerken, dass diese Gruppe nur 11 Patienten umfasste. Eine weitere Fragestellung war die Erkennung von Patienten mit Lungenemphysem. Zu diesem Zweck wurden zwei Kategorisierungen verwendet, zum Einen eine klinische Kategorisierung, die auf allen verfügbaren Informationen einschließlich Rö-Thorax- bzw. CT-Thorax-Aufnahme beruhte, zum Zweiten eine Klassifizierung, die auf einem publizierten, aus der Lungenfunktion berechneten Score beruhte. Beide Klassifizierungen korrelierten gut miteinander. Insgesamt ließ sich das Vorhandensein eines klinisch relevanten



Lungenemphysems mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von rund 78% erkennen. Hierbei waren der Quotient der Steigungen und der normierte Bohr-Totraum bzw. die Steigung der expiratorischen Phase II von Bedeutung.

Eine weitere Fragestellung war die Erkennung von Patienten mit kontrolliertem Asthma bronchiale gegenüber der Kontrollgruppe. Dies war von vornherein eine schwierige Aufgabe insofern, als die Asthmatiker als Ausdruck der effizienten Behandelbarkeit dieser Erkrankung, eine praktisch normale Lungenfunktion aufwiesen. Ungeachtet dessen war es möglich, mit einer Vorhersagewahrscheinlichkeit von ca. 69% sogar diese Patienten zu identifizieren. Dies mag für die Verwendung der Methode in der Diagnosefindung alleine nicht ausreichen, zeigt aber das Potential, eine mutmaßlich residuale Atemwegsobstruktion auch des kontrollierten Asthmatikers zu erkennen, zumal in dem untersuchten Kollektiv weder spirometrisch noch mittels Ganzkörperplethysmographie eine Trennung der beiden Diagnosegruppen möglich war. Darüber hinaus konnten Patienten mit Asthma bronchiale vom Kollektiv der COPD -Patienten mit einer Klassifikationssicherheit von rund 83% unterschieden werden. Dies war ebenfalls eine Fragestellung der vorliegenden Arbeit und ist für die praktische Anwendung in der klinischen Diagnostik relevant. Beim Asthma bronchiale gewannen neben den anderen Parametern die normierten Totraumvolumina und die Steigung der Phase II Bedeutung, als vermutliche Indikatoren von Veränderungen in den Bronchialwegen anstelle der Lungenperipherie.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich eine obstruktive Atemwegsstörung generell durch eine stärkere Steigung der Phase III kennzeichnete. Zumindest bei der COPD war die Steilheit auch proportional zum Grad der Atemwegsobstruktion und ging mit einer Vergrößerung des funktionalen Totraums einher. Lag gleichzeitig ein Emphysem vor, flachte zusätzlich die Steigung der Phase II ab. Im Gegensatz dazu war das (kontrollierte) Asthma bronchiale durch zusätzliche Veränderungen der Phase II gekennzeichnet, die vermutlich den Veränderungen des Lumens des Bronchialsystems bei dieser Erkrankung entsprachen.

Als Schlussfolgerung lässt sich festhalten, dass gemäß den vorliegenden Daten die Kapnovolumetrie auch bei einem selektierten Patientengut einer pneumologischen Praxis statistisch signifikante Erkennungssicherheiten für die obstruktiven Atemwegserkrankungen COPD und Asthma bronchiale erbrachte. Im Falle des Asthma bronchiale war diese Sicherheit allerdings gering, als Folge der guten therapeutischen Einstellung der Patienten. Es kann kein Zweifel daran bestehen, dass man eine klinisch relevante Obstruktion auch bei einem Asthmatiker erkennen würde. Bei der COPD in der Verteilung der Schweregrade, wie sie in der pneumologischen Praxis typischerweise

vorkommt, lag die Erkennungssicherheit sehr hoch, und sogar bei der Untergruppe der Patienten mit leicht- bis mittelgradiger COPD war sie so hoch, dass man die Kapnovolumetrie als informativ betrachten kann. Berücksichtigt man die geringen Anforderungen an die Mitarbeit und den geringen technischen Aufwand, erscheint auf der Basis der vorgelegten, unter realistischen Bedingungen erhaltenen Daten der Einsatz der Methode auch jenseits der pneumologischen Praxis als ernstzunehmende diagnostische Option.

## 7. Literaturverzeichnis

- Aitken, R.S. & Clark-Kennedy, A.E. (1928). On the fluctuation in the composition of the alveolar air during the respiratory cycle in muscular exercise. *J.Physiol.* 65:389-411
- American Thoracic Society (1995). Single breath carbon monoxide diffusing capacity (transfer factor). Recommendations for a standard technique. *Am.J.Respir.Crit.Care.Med.* 152:2185-2198
- Artmann, F., Hader, C., Rühle, K.H., Rasche, K. (2009). Die Diffusionskapazität in der klinischen Praxis. *Atemw.Lungenkrkh.* 35;10-17
- Baur, X. (2013). Empfehlungen aktueller Referenzwerte für die Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie. *Pneumologie* 67:401-405
- Becker, K. (2010). Stellenwert der Kapnovolumetrie bei der Beurteilung einer bronchialen Hyperreagibilität bei 7 bis 10 jährigen Kindern. Dissertation, Universität zu Köln
- Böbel, M. J. (1999). Evaluierung der Einsatzmöglichkeit von Kapnometrie und Kapnographie in der prästationären Versorgung. Dissertation, Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen
- Borland, C.D., Dunningham, H., Bottrill, F., Vuylsteke, A., Yilmaz, C., Dane, D.M., Hsia, C.C. (2010). Significant blood resistance to nitric oxide transfer in the lung. *J.Appl.Physiol.* 108(5):1052-1060.
- Brown, R.H. & Mitzner, W. (1996). Effect of lung inflation and airway muscle tone on airway diameter in vivo. *J.Appl.Physiol.* 80:1581-1588
- Cochrane, G.M., Newstead, C.G., Nowell, R.V., Openshaw, P., Wolff, C.B. (1982). The rate of rise of alveolar carbon dioxide pressure during expiration in man. *J.Physiol.* 333:17-27
- Comroe, J.H., Forster, R.E., DuBois, A.B., Briscoe, W.A., Carlsen, E. (1968). Die Lunge. Klinische Physiologie und Lungenfunktionsprüfungen. 2. Auflage, Schattauer, Stuttgart, New York
- Cotes, J.E., Chinn, D.J., Quanjer, P.H., Roca, J., Yernault, J.C. (1993). Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur.Respir.J.* 16: 41-52
- Criée, C.P., Berdel, D., Jörres, R.A., Heise, D., Kardos, P., Köhler, D., Leupold, W. Magnussen, H., Marek, W., Merget, R., Mitfessel, H., Rasche, K., Rolke, M., Smith, H.J., Sorichter, S., Worth, H. (2009). Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie): Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. Dustri-Verlag Feistle

- Criée, C.P., Baur, X., Berdel, D., Bösch, D., Gappa, M., Haidl, P., Husemann, K., Jörres, R.A., Kabitz, H.J., Kardos, P., Köhler, D., Magnussen, H., Merget, R., Mitfessel, H., Nowak, D., Ochmann, U., Schürmann, W., Smith, H.J., Sorichter, S., Voshaar, T., Worth, H. (2015). S2k-Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. *Pneumologie*. 69:147-164
- Cumming, G., Crank, J., Horsfield, K., Parker, J. (1966). Gaseous diffusion in the airways of the human lung. *Respir.Physiol.* 1:58-74
- DuBois, A.B., Britt, A.G., Fenn, W.O. (1952). Alveolar CO<sub>2</sub> during the respiratory cycle. *J.Appl.Physiol.* 4:535-548
- Fletcher, R., (1980). The single breath test for carbon dioxide. Berlings, Arlöv, Sweden
- Fletcher, R., Jonson, B., Cumming, G., Brew, J. (1981). The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide. *Br.J.Anaesth.* 53:77-88
- Folkow, B. & Pappenheimer, J.R. (1955). Components of the respiratory dead space and their variation with pressure breathing and with bronchoactive drugs. *J.Appl.Physiol.* 8:102-110
- Fowler, W.S. (1949). Lung function studies. III. Uneven pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with pulmonary disease. *J.Appl.Physiol.* 2:283-299
- Goldman, J.M. (1997). Considerations for developing a clinical capnogram monitoring system. *Biomedical sciences instrumentation.* 34:197-200.
- Gravenstein, J.S., Jaffe, M.B., Gravenstein, N., Paulus, D.A. (Eds.). (2011). *Capnography*. Cambridge University Press.
- Grönke, L., Kanniess, F., Holz, O., Jörres, R.A., Magnussen, H. (2002). The relationship between airway hyperresponsiveness, markers of inflammation and lung function depends on the duration of the asthmatic disease. *Clinical & Experimental Allergy*. 32(1):57-63
- Gube, M., Brand, P., Conventz, A., Ebel, J., Goen, T., Holzinger, K., Müller-Lux, A., Reisgen, U., Schettgen, T., Kraus, T. (2009). Spirometry, impulse oscillometry and capnovolumetry in welders and healthy male subjects. *Respiratory medicine*. 103(9):1350-1357
- Harris, E.A., Hunter, M.E., Seelye, E.R., Vedder, M., Whitlock, R.M.L. (1973). Prediction of the physiological dead space in resting normal subjects. *Clin.Sci.* 45:375-386
- Herholz, C., Straub, R., Moens, Y., Busato, A. (2001). Statistical shape analysis of volumetric capnograms: evaluation of a new approach for the assessment of pulmonary function in horses with chronic obstructive pulmonary disease. *Transboundary and Emerging Diseases* 48:75-84
- Horsley, A. (2009). Lung clearance index in the assessment of airways disease. *Respiratory medicine*. 103(6):793-799.

- Howe, T.A., Jaalam, K., Ahmad, R., Sheng, C.K., Ab Rahman N.H.N. (2011). The use of end-tidal capnography to monitor non-intubated patients presenting with acute exacerbation of asthma in the emergency department. *Journal of emergency medicine* 41(6):581-589.
- Hughes, J.M.B. & Pride, N.B. (2012). Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) in relation to its KCO and VA components. *Am.J.Respir.Crit.Care.Med.* 186(2):132-139
- Husemann, K., Berg, N., Engel, J., Port, J., Jopek, C., Tao, Z., Singer, F., Kohlhäufel, M. (2014). Double tracer gas single-breath washout: Reproducibility in healthy subjects and COPD. *Eur.Respir.J.* 44(5):1210-22
- Jaffe, M.B. (2017). Using the features of the time and volumetric capnogram for classification and prediction. *Journal of clinical monitoring and computing.* 31(1):19-41
- Johns, D.P., Wilson, J., Harding, R., Walters, E.H. (2000). Airway distensibility in healthy and asthmatic subjects: effect of lung volume history. *J.Appl.Physiol.* 88(4):1413-1420
- Johns, D.P., Burns, G., Reid, D.W., Walls, J., Maskrey, M., Walters, E.H. (2006). Airway distensibility in normal and asthmatic subjects and partitioning of the Fowler dead space. *Appl.Physiol.Nutr.Metab.* 31(4):460-466
- Kahnert, K., Jobst, B., Biertz, F., Biederer, J., Watz, H., Huber, R. M., Behr, J., Grenier, P.A., Alter, P., Vogelmeier, C., Kauczor, H.U., Jörres, R.A. (2018). Relationship of spirometric, body plethysmographic, and diffusing capacity parameters to emphysema scores derived from CT scans. *Chronic respiratory disease.* 1479972318775423
- Kars, A.H., Bogaard, J.M., Stijnen, T., De Vries, J., Verbraak, A.F., Hilvering, C. (1997). Dead space and slope indices from the expiratory carbon dioxide tension-volume curve. *Eur.Respir.J.* 10(8):1829-1836
- Kars, A.H., Goorden, G.S., Stijnen, T., Bogaard, J.M., Verbraak, A.F., Hilvering, C. (1995). Does phase 2 of the expiratory PCO<sub>2</sub> versus volume curve have diagnostic value in emphysema patients?. *Eur.Respir.J.* 8:86-92
- Kazemi, M., Imarah, N. I., & Malarvili, M. B. (2013). Assessment on methods used to detect asthmatic and non-asthmatic conditions using capnogram signal. *Journal Teknologi (Sciences & Engineering).* 62(1):93-100
- Knudson, R.J., Kaltenborn, W.T., Knudson, D.E., Burrows, B. (1987). The single-breath carbon monoxide diffusing capacity: reference equations derived from a healthy nonsmoking population and effects of hematocrit. *Am.Rev.Respir.Dis.* 135:805-811
- Kooi, E.M.W., Schokker, S., Van Der Molen, T., Duiverman, E.J. (2006). Airway resistance measurements in pre-school children with asthmatic symptoms: the interrupter technique. *Respiratory medicine.* 100(6):955-964.
- Koulouris, N.G., Latsi, P., Dimitroulis, J., Jordanoglou, B., Gaga, M., Jordanoglou, J. (2001). Noninvasive measurement of mean alveolar carbon dioxide tension and Bohr's dead space during tidal breathing. *Eur.Respir.J.* 17:1167-1174

- Koulouris, N.G., Latsi, P., Stavrou, E., Chroneou, A., Gaga, M., Jordanoglou, J. (2004). Unevenness of ventilation assessed by the expired CO<sub>2</sub> gas volume versus VT curve in asthmatic patients. *Respir.Physiol.Neurobiol.* 140:293-300
- Kroegel, C. (2009). Global Initiative for Asthma (GINA) guidelines: 15 years of application. *Expert review of clinical immunology* 5(3), 239-249.
- Krogh, A. & Lindhard, J. (1917). The volume of the dead space in breathing and the mixing of gases in the lungs of man. *J.Physiol.* 51:59-90
- Landis, B. & Romano, P.M. (1998). A scoring system for capnogram biofeedback: preliminary findings. *Applied psychophysiology and biofeedback* 23(2):75-91
- Loewy, A. (1894). Über die Bestimmung der Größe des „schädlichen Luftraumes“ im Thorax und der alveolaren Sauerstoffspannung. *Pfl.Arch.Eur.J.Physiol.* 58:416- 427
- Lumb, A.B. (2016). *Nunn's applied respiratory physiology eBook*. Elsevier Health Sciences
- MacIntyre, N., Crapo, R., Viegi, G., Johnson, D., (2005). Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur.Respir.J.* 26:720-735
- Mieloszyk, R.J., Verghese, G.C., Deitch, K., Cooney, B., Khalid, A., Mirre-Gonzalez, M.A., Krauss, B.S. (2014). Automated quantitative analysis of capnogram shape for COPD-normal and COPD-CHF classification. *IEEE Trans. Biomed. Engineering* 61(12):2882-2890
- Miller, M., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Crapo, R., (2005). "Standardisation of spirometry." *Eur.Respir.J.* 26:319-338
- Olsson, K., Greiff, L., Karlefors, F., Johansson, S. Wollmer, P. (1999). Changes in airway dead space in response to methacholine provocation in normal subjects. *Clin.Physiol.* 19(5):426-432
- Olsson, S.G., Fletcher, R., Jonson, B., Nordstroem, L., Prakasch, O. (1980). Clinical studies of gas exchange during ventilatory support - a method using the Siemens-Elma CO<sub>2</sub> analyzer. *Br.J.Anaesth.* 52:491-498
- Otis, A.B., McKerrow, C.B., Bartlett, R.A., Mead, J., McIlroy, M.B., Selverstone, N.J., Radford, E.P. (1956). Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation. *J.Appl.Physiol.* 8:427-443
- Plantier, L., Marchand-Adam, S., Boyer, L., Taillé, C., Delclaux, C. (2015). Methacholine-induced variations in airway volume and the slope of the alveolar capnogram are distinctly associated with airflow limitation and airway closure. *PloS one.* 10(11):e0143550
- Ponto, S. (2015). *Kapnovolumetrie als mitarbeitsfreie Diagnostik in der Lungenfunktionsanalyse*. (Doctoral dissertation, UFL Private Universität im Fürstentum Liechtenstein)
- Ponto, S., Aufderhaar, M., Bauer, J. (2016). Kapnovolumetrie als mitarbeitsfreie Methode zur Diagnostik und Überwachung von COPD. *Pneumologie* 70:826-830
- Pratt, P.C. (1987). Role of conventional chest radiography in diagnosis and exclusion of emphysema. *Am.J.Med.* 82:998-1006

- Qi, G.S., Gu, W.C., Yang, W.L., Xi, F., Wu, H., Liu, J.M. (2014). The ability of volumetric capnography to distinguish between chronic obstructive pulmonary disease patients and normal subjects. *Lung* 192(5):661-668.
- Quanjer, P.H., Stanojevic S., Cole, T.J., Baur, X. et al. (2012). Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3 - 95- yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur.Respir.J.* 40:1324-1343
- Roughton, F.J. & Forster, R.E. (1957). Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J.Appl.Physiol.* 11:290-302
- Schwardt, J.D., Gobran, S.R., Neufeld, G.R., Aukburg, S.J., Scherer, P.W. (1991). Sensitivity of CO<sub>2</sub> washout to changes in acinar structure in a single-path model of lung airways. *Ann.Biomed.Eng.* 19:679-697
- Sivertson, S.E. and Fowler, W.S., (1956). Expired alveolar carbon dioxide tension in health and in pulmonary emphysema. *J.Lab.Clin.Med.* 47:869-884
- Smalhout, B. & Kalenda, Z. (1981). *An Atlas of Capnography*. Band 1 Kerckebosch, Zeist
- Smidt, U. (1976). Emphysema as possible explanation for the alteration of expiratory PO<sub>2</sub> and PCO<sub>2</sub> curves. *Bull.Eur.Physiopath.Resp.* 12:605-624
- Smidt, U. (1997). Semi-quantitative diagnosis of the degree of emphysema from CO<sub>2</sub> expirograms. *Pneumologie* 51(1):55-59.
- Smidt, U. & Worth, H. (1977). Relation between tidal volume and the volume of phase II in expiratory pO<sub>2</sub> and pCO<sub>2</sub> curves as an indicator of lung geometry in healthy and emphysematous subjects. *Bull.Eur.Physiopath.Resp.* 13:157-158
- Smidt, U. & Worth, H. (1978). Zur Diagnostik des Lungenemphysems mit Hilfe des Mischluftanteils expiratorischer pCO<sub>2</sub>-Kurven. *Atemw.Lungenkrkh.* 4:156-159
- Stanojevic, S., Graham, B.L., Cooper, B.G., Thompson, B.R., Carter, K.W., Francis, R.W.; Hall, G.L. (2017). Official ERS technical standards: Global Lung Function Initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur.Respir.J.* 50(3), 1700010.
- Steiss, J.O., Rudloff, S., Landmann, E., Zimmer, K.P., Lindemann, H. (2008). Capnovolumetry: a new tool for lung function testing in children with asthma. *Clinical physiology and functional imaging* 28(5):332-336.
- Strömberg, N.T. & Gustafsson, P.M. (2000). Ventilation inhomogeneity assessed by nitrogen washout and ventilation-perfusion mismatch by capnography in stable and induced airway obstruction. *Pediatric pulmonology.* 29(2):94-102.
- Suarez-Sipmann, F., Bohm, S.H., Tusman, G. (2014). Volumetric capnography: the time has come. *Current opinion in critical care.* 20(3):333-339.
- Sun, X., Zhang, Y., Yang, W., Liu, J. (2015). Comparison of capnovolumetry-derived dead space parameters with pulmonary function test in normal adults using histamine provocation. *The clinical respiratory journal* 9(2):238-246.

- Ulmer, W.T.; Reichel, G.; Nolte, D.; Islam, M.S. (1983). Die Lungenfunktion. 3. Auflage, Georg Thieme, Stuttgart, New York
- Uppaluri, R., Mitsa, T., Sonka, M., Hoffman, E. A. McLennan, G. (1997). Quantification of pulmonary emphysema from lung computed tomography images. *Am.J.Respir.Crit.Care.Med.* 156(1):248-254
- Van Meerten, R.J. (1966). Concentration curves of expired gases. Thesis, Nijmegen
- Van Meerten, R.J. (1971). Expiratory gas concentration curves for examination of uneven distribution of ventilation and perfusion in the lung. Second communication: experiments. *Respiration* 28:167-185
- Vergha, G. (1976). Evaluation of some simple methods of expressing the capnographic curve. *Pneumology* 153:105-108
- Vogelmeier, C. F., Criner, G. J., Martinez, F. J., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J. Frith, P. (2017). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am.J.Respir.Crit.Care.Med.* 195(5), 557-582
- Weißbuch Lunge (2014). Herausforderungen, Zukunftsperspektiven, Forschungsansätze; Zur Lage und Zukunft der Pneumologie in Deutschland. Welte T. Gillissen, A. Frischtexte-Verl. ISBN: 978-3-933059-49-9
- Williamson, P.A., Clearie, K., Menzies, D., Vaidyanathan, S., Lipworth, B.J. (2011). Assessment of small-airways disease using alveolar nitric oxide and impulse oscillometry in asthma and COPD. *Lung* 189(2):121-129
- Wilson, J.W., Li, X., Pain, M.C. (1993) The lack of distensibility of asthmatic airways. *Am.Rev.Respir.Dis.* 148(3):806-809
- Worth, H. (1985). Zur Diagnostik des Lungenemphysems. Analyse des Mischluftanteils expiratorischer Partialdruckkurven von He, Ar, SF<sub>6</sub>, O<sub>2</sub> und CO<sub>2</sub>. Georg Thieme, Stuttgart, New York
- Worth, H. (1986). Expiratory partial pressure curves in the diagnosis of emphysema. *Bull.Eur.Physiopath.Resp.* 22:191-199
- Worth, H. & Smidt, U. (1980). Analyse des Mischluftanteils expiratorischer Partialdruckkurven zur Diagnostik des Lungenemphysems. *Prax.Pneumol.* 34:400-406
- Yaron, M., Padyk, P., Hutsinpiiler, M., Cairns, C.B. (1996). Utility of the expiratory capnogram in the assessment of bronchospasm. *Ann.Emerg.Med.* 28(4):403-407.
- You, B., Peslin, R., Duvivier, C., Dang Vu, V., Grilliat, J.P. (1994). Expiratory capnography in asthma. Evaluation of various shape indices. *Eur.Respir.J.* 7:318-323
- You, B., Mayeux, D., Rkiek, B., Autran, N., Dang, V.V., Grilliat, J.P. (1992). Expiratory capnography in asthma. Perspectives in the use and monitoring in children. *Revue des maladies respiratoires*, 9:547-552



## 8. Anhang

### 8.1. Verzeichnis der Abkürzungen

ACT	<b>A</b> sthma <b>C</b> ontrol <b>T</b> est
AF	Atemfrequenz (pro Minute)
Alpha s2s3	Winkel zwischen dMM/dV2 und dMM/dV3 im Kapnogramm (Grad°)
ANOVA	“ <b>A</b> Nalysis <b>O</b> f <b>V</b> ariance (math. einfaktorielle Varianzanalyse)
ATP	<b>A</b> mbient <b>T</b> emperature <b>P</b> ressure
ATS	<b>A</b> merican <b>T</b> horacic <b>S</b> ociety
BMI	<b>B</b> ody <b>M</b> ass <b>I</b> ndex (Kg/m <sup>2</sup> )
BTPS	<b>B</b> ody <b>T</b> emperature <b>P</b> ressure <b>S</b> aturated
CO	Kohlenmonoxid
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
COPD	<b>C</b> hronic <b>O</b> bstuctive <b>P</b> ulmonary <b>D</b> isease
dMM/dV2	Steigung der alveolären Mischphase im Kapnogramm (Grad°)
dMM/dV3	Steigung der alveolären Plateauphase im Kapnogramm (Grad°)
EGKS	Europäische Gemeinschaft für Kohle und Stahl
ERS	European Respiratory Society
FEV <sub>1</sub>	Einsekundenkapazität in der Spirometrie (Liter)
FRC	Funktionelle Residualkapazität (Liter)
FVC	Funktionelle Vitalkapazität (Liter)
GINA	<b>G</b> lobal <b>I</b> niative For <b>A</b> sthma
GLI	<b>G</b> lobal <b>L</b> ung <b>F</b> unction Initiative
GOLD	<b>G</b> lobal Initiative For Chronic <b>O</b> bstuctive <b>L</b> ung <b>D</b> isease
IVC	Inspiratorische Vitalkapazität in der Spirometrie (Liter)
KCO	Krogh-Faktor (mmol/l/kPa/L)
log	Dekadischer Logarithmus
NYHA	<b>N</b> ew <b>Y</b> ork <b>H</b> earth <b>A</b> ssociation
OAE	<b>O</b> bstruktive <b>A</b> temwegs <b>E</b> rkrankung
PC	<b>P</b> ersonal <b>C</b> omputer
py	<b>p</b> ack <b>y</b> ear - Anzahl der Raucherjahre bezogen auf 1 Packung Zigaretten (20 Stück) pro Tag pro Jahr.
R <sub>eff</sub>	Effektiver Atemwegswiderstand (kPa*s/l)
RV	Residualvolumen (Liter)
SR <sub>eff</sub>	Spezifischer effektiver Atemwegswiderstand (kPa*s)

TLC	Totale Lungenkapazität (Liter)
TLCO <sub>SB</sub>	Transferfaktor für Kohlenmonoxid nach Single-Breath-Methode (mmol/l/kPa)
VA	Alveolarvolumen (Liter)
VD <sup>-Bohr</sup>	funktioneller ventilatorischer Totraum nach Bohr (ml)
VD <sup>-Fowler</sup>	funktioneller ventilatorischer Totraum nach Fowler (ml)
VD <sup>-Thre</sup>	funktioneller ventilatorischer Totraum nach Threshold-Methode (ml)
VT	Tidal- bzw. Atemzugvolumen (Liter)
VT <sup>kap</sup>	kapnovolumetrisch gemessenes Atemzugvolumen (Liter)

## 8.2. Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung	Titel	Seite
Abb. 1:	Typisches Kapnogramm (nach Ponto)	8
Abb. 2:	Totraum nach Bohr (a), nach Fowler (b) und nach Threshold-Methode (c) (nach H.J. Smith, Fa. Viasys Healthcare)	13
Abb. 3:	Ganshorn Spirometer Spiroscout®	24
Abb. 4:	Typisches Messprotokoll der Kapnovolumetrie mit dem Spiroscout®	25
Abb. 5:	Kapnogramm mit Steigungsgeraden dMM/dV2 (grün) und dMM/dV3 (rot) (nach Ponto)	25
Abb. 6:	Schematische Darstellung der Ultraschall Messvorrichtung (Fa. Ganshorn)	26
Abb. 7:	Zusammenhang der Totraumvolumina $VD^{Bohr}$ und $VD^{Fowler}$ beim Kontrollkollektiv (schwarz) und bei Asthma bronchiale (weiß)	30
Abb. 8:	Korrelation von $VD^{Bohr}$ zu a) $VT^{kap}$ und b) zur Körpergröße innerhalb des Kontrollkollektivs	32
Abb. 9:	Korrelation von a) $VD^{Thre}$ zu $VT^{kap}$ und b) zur Körpergröße innerhalb des Kontrollkollektivs	32
Abb. 10:	Korrelation von a) $VD^{Fowler}$ zu $VT^{kap}$ und b) zur Körpergröße innerhalb des Kontrollkollektivs	33
Abb. 11:	Kapnometrische Steigungsparameter in Abhängigkeit von $VT^{kap}$ und Körpergröße	34
Abb. 12:	Differenzierung zwischen COPD, Asthma bronchiale und Kontrollkollektiv (gelb)	39
Abb. 13:	Trennung von obstruktiver Atemwegserkrankung (OAE - Asthma und COPD) gegen Kontrollkollektiv	41
Abb. 14:	Differenzierung des Gesamtkollektiv COPD gegen Kontrollgruppe	42
Abb. 15:	Verteilung der COPD Stadien I - IV	43
Abb. 16:	Differenzierung der COPD-Stadien bezogen auf: a) COPD Stadien I (gelb), II (orange), III (grün) und IV (rot) und b) COPD Stadien I+II (blau) und III+IV (rot) über $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$ gegen dMM/dV3	44
Abb. 17:	Kapnogramm bei a) COPD Stadium II und b) COPD Stadium III	44
Abb. 18:	Trennung von COPD I + II und Kontrollkollektiv	45
Abb. 19:	Trennung von COPD I gegen Kontrollkollektiv	46

Abb. 20:	Trennung von „Emphysem“ gegen „kein Emphysem“ über a) klinisch/radiologisch/lungenfunktionelle Kriterien und b) über den rechnerischen „Emphysemscore“.	51
Abb. 21:	Typisches Kapnogramm bei: a) COPD ohne Emphysem und bei b) COPD mit Emphysem.	51
Abb. 22:	Typisches Kapnogramm bei: a) Kontrollkollektiv und bei b) (kontrolliertem) Asthma bronchiale.	57
Abb. 23:	Trennung von Asthma bronchiale gegen Kontrollkollektiv mittels: a) $FEV_1$ (%Soll) und b) $VD^{-Fowler}$ (%Soll) gegen die Steigung der Alveolarphase $dMM/dV3$	57
Abb. 24:	Trennung von Asthma bronchiale gegen COPD (I - IV) über die Parameter $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$ gegen $dMM/dV2$	58
Abb. 25:	Trennung von Asthma bronchiale gegen COPD I + II über $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$ gegen $dMM/dV2$	59
Abb. 26:	Raucher und Ex-Raucher mit COPD I gegen Kontrollkollektiv über die Steigungsparameter $dMM/dV3$ gegen $\log dMM/dV3 / dMM/dV2$	62
Abb. 27:	Streudiagramm-Matrix für COPD mit den Lungenfunktions parametern $FEV_1$ (%Soll), RV/TLC, KCO (%Soll) sowie den Kapnovolumetriemessgrößen $dMM/dV2$ und $dMM/dV3$	64
Abb. 28:	Diagramm der Faktorladungen bei Patienten mit COPD.	65
Abb. 29:	Streudiagramm-Matrix des Gesamtkollektivs mit den Lungenfunktionsparametern $FEV_1$ (%Soll), RV/TLC, KCO (%Soll) sowie den Kapnovolumetriemessgrößen $dMM/dV2$ und $dMM/dV3$ mit den normierten Totraumvolumina $VD^{-Fowler}$ und $VD^{-Bohr}$	67
Abb. 30:	Diagramm der Faktorladungen beim Gesamtkollektiv.	67

### 8.3. Verzeichnis der Tabellen

<b>Tabelle</b>	<b>Titel</b>	<b>Seite</b>
Tab. 1:	Beschreibung der Studienteilnehmer	29
Tab. 2:	Deskriptive Statistik der Diagnosegruppen	36
Tab. 3:	Deskriptive Statistik der COPD-Stadien I - IV (gemäß GOLD 2017)	37
Tab. 4:	Klassifikationssicherheit für die Diagnosegruppen: Kontrollkollektiv, Asthma bronchiale und COPD mittels Kapnovolumetrie	39
Tab. 5:	Trennung von Kollektiv der obstruktiven Atemwegserkrankungen (OAE, i.e. Asthma u. COPD) gegen Kontrollgruppe	40
Tab. 6:	Trennung von COPD gegen Kontrollkollektiv	41
Tab. 7:	Trennung von COPD I + II gegen COPD III + IV	43
Tab. 8:	Trennung von COPD I + II gegen Kontrollkollektiv	45
Tab. 9:	Trennung von COPD I gegen Kontrollkollektiv	46
Tab. 10:	Tabellarische Auswertung für COPD mit Emphysem	48
Tab. 11:	Deskriptive Statistik des COPD -Kollektivs mit und ohne Lungenemphysem	49
Tab. 12:	Klinisch radiomorphologische Emphysemklassifikation	50
Tab. 13:	Emphysemklassifikation für COPD I - IV mittels Emphysemscore	52
Tab. 14:	Vorhergesagte Zugehörigkeit anhand Emphysemscore	53
Tab. 15:	Direkter Vergleich der Vorhersagemethoden „klinisch-radiologisch“ gegen „Emphysemscore“	53
Tab. 16:	Deskriptive Statistik Asthma bronchiale und Kontrollkollektiv	55
Tab. 17:	Trennung von Asthma bronchiale gegen Kontrollkollektiv	56
Tab. 17:	Trennung von Asthma bronchiale gegen COPD I + II	59
Tab. 18:	Raucherstatus der Diagnosegruppen	60
Tab. 19:	Raucherstatus der COPD -Patienten	61
Tab. 20:	Patientendatensätze aus den verschiedenen Studienkollektiven	68
Tab. 21:	Verteilung der Diagnosen in den drei Studienkollektiven	69
Tab. 22:	Klassifikationssicherheit COPD gegen Asthma/Kontrolle im Patientenkollektiv Stuttgart und Berlin	69
Tab. 23:	Klassifikationssicherheit COPD gegen Asthma/Kontrolle im Patientenkollektiv Starnberg (analog Stuttgart /Berlin)	70

## 8.4. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

**Differenzierung obstruktiver Atemwegserkrankungen  
mittels Kapnovolumetrie  
unter den Bedingungen der klinischen Praxis**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen, keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form an einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 12.12.2018

Klaus Klütsch

## **8.5. Danksagung**

Für die Übernahme der wissenschaftlichen Betreuung und die hervorragende und engagierte inhaltlich-didaktische Heranführung an die wissenschaftlichen Standards und an die verwendeten Analysemethoden will ich mich bei Herrn PD Dr. Rudolf A. Jörres ganz herzlich bedanken.

Ferner danke ich meinen Arbeitskollegen Herrn Dr. Michael Weber und Frau Dr. Annette Walch, sowie den Mitarbeiterinnen der Lungenpraxis Starnberg für die wohlwollende Unterstützung. Auch bedanke ich mich bei Herrn Professor Dr. Stephan Sorichter, Freiburg, bei Frau Dr. Kim Husemann, Kempten, und bei Frau Christina Kellerer, TU München, für die Durchsicht der Arbeit und die damit verbundenen wertvollen Anregungen.

Mein ganz besonderer Dank gilt schließlich meiner Frau Petra, für den mir gewährten Rückhalt und für die selbstlose Geduld in allen Belangen, welche die Entstehung der vorliegenden Arbeit möglich machten.